



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV CHEMIE MATERIÁLŮ

INSTITUTE OF MATERIALS SCIENCE

**SYNTÉZA ROZPUSTNÝCH PŘÍRODOU INŠPIROVANÝCH
N, N-ALKYLOVANÝCH RIBOFLAVÍNOVÝCH DERIVÁTŮ,
ŠTÚDIUM EFEKTU ALKYLOVÝCH SKUPÍN**

SYNTHESIS OF SOLUBLE NATURE-INSPIRED N, N-ALKYLATED RIBOFLAVIN DERIVATIVES, STUDY OF
THE EFFECT OF ALKYL GROUPS

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Lucia Ivanová

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.

BRNO 2021

Zadání diplomové práce

Číslo práce: FCH-DIP1586/2020 Akademický rok: 2020/21
Ústav: Ústav chemie materiálů
Studentka: **Bc. Lucia Ivanová**
Studijní program: Chemie, technologie a vlastnosti materiálů
Studijní obor: Chemie, technologie a vlastnosti materiálů
Vedoucí práce: **doc. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.**

Název diplomové práce:

Syntéza rozpustných přírodou inšpirovaných N, N'-alkylovaných riboflavinových derivátů, štúdium efektu alkylových skupín

Zadání diplomové práce:

Cieľom práce je:

- a) spracovanie literárnej rešerše aktuálneho stavu problematiky
- b) príprava kľúčových intermediátov pre syntézu flavinových derivátov
- c) overenie vybraných syntetických prístupov pre prípravu 1,2-dikarbonylových zlúčenín
- d) príprava a štúdium N,N'-alkylovaných flavinových derivátov

Termín odevzdání diplomové práce: 28.5.2021:

Diplomová práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí diplomové práce.

Bc. Lucia Ivanová
student(ka)

doc. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.
vedoucí práce

doc. Ing. František Šoukal, Ph.D.
vedoucí ústavu

V Brně dne 1.2.2021

prof. Ing. Martin Weiter, Ph.D.
děkan

ABSTRAKT

Príroda predurčila unikátnou štruktúrou riboflavín a jeho deriváty k účasti v redoxných dejoch v telách všetkých živých organizmov. Tieto biomolekuly pútajú pozornosť významnými optickými vlastnosťami a fotosenzitickými schopnosťami. Prírodou inšpirované syntetické flavínové deriváty zdieľajú tieto vlastnosti, a navyše, z pohľadu chémie existuje široká štruktúrna variabilita pre konkrétne aplikácie. Táto diplomová práca sa zaoberá dvomi hlavnými cieľmi. Prvý cieľ je zameraný na problematiku syntézy trimérového heteroaromatického prekursoru a 1,2-diketónu. Tieto kľúčové medziprodukty sú esenciálne pre budúcu prípravu centrálného aromatického jadra nového NH-nesubstituovaného nekondenzovaného flavínového derivátu. Práca uvádza a overuje tri prístupy zahŕňajúc oxidáciu diarylalkínov, nukleofilnú adíciu príslušnej organolitnej zlúčeniny na Weinrebov amid a benzoínovú kondenzáciu. Druhý cieľ práce sa zaoberá modifikáciou vlastností NH-nesubstituovaných kondenzovaných flavínových systémov zavádzaním postranných lineárnych a objemných alkylových skupín na atómy dusíku *N1* a *N3* alloxazínového dilaktámu. *N,N'*-alkylácia priniesla zlepšenie rozpustnosti v bežných organických rozpúšťadlách ako sú dichlórmetán a chloroform. U 2-(adamantán-1-yl)etylom-substituovaných flavínov bola pri TGA pozorovaná vysoká termická stabilita.

ABSTRACT

By flavin's unique structure, nature predestined riboflavin and its derivatives to the participation in redox processes within the bodies of all the living organisms. These biomolecules draw attention with intriguing optical properties and photosensitising abilities. Nature-inspired flavin derivatives share these qualities, and there is also a possibility of fine-tuning for the particular application from the chemical point of view. The thesis deals with two main aims. The first aim handles the synthesis of the trimer heteroaromatic precursor and 1,2-diketone. These key intermediates are essential for the future synthesis of the central aromatic core of the novel NH-free non-fused flavin derivative. The thesis introduces and verifies three approaches, including oxidation of diarylalkynes, nucleophilic addition of a corresponding organolithium compound to a Weinreb amide and benzoin condensation. The second aim covers the properties customization of NH-free fused systems by implementation of linear and bulky alkyl side-chains on the nitrogen atoms *N1* and *N3* of the alloxazine dilactam. *N,N'*-alkylation introduced an increase in solubility in common organic solvents dichloromethane and chloroform. For the derivatives with 2-(adamantan-1-yl)ethyl substituents, high thermal stability was observed via TGA.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

flavíny, vitamín B₂, riboflavín, redoxné prenášače, prírodou inšpirované materiály, π -konjugované molekuly, kondenzované a nekondenzované flavíny, *N,N'*-alkylácia, efekt postranných reťazcov, rozpustné alkylované flavíny

KEYWORDS

flavins, vitamin B₂, riboflavin, redox mediators, nature-inspired materials, π -conjugated molecules, fused and non-fused flavins, *N,N'*-alkylation, side-chain effect, soluble alkylated flavins

IVANOVÁ, Lucia. *Syntéza rozpustných přírodou inšpirovaných N, N'-alkylovaných riboflavínových derivátov, štúdium efektu alkylových skupín* [online]. Brno, 2021 [cit. 2021-05-25]. Dostupné z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/131039>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav chemie materiálů. Vedoucí práce Jozef Krajčovič.

Prehlásenie

Prehlasujem, že som diplomovú prácu vypracovala samostatne a že všetky použité literárne zdroje som správne a úplne citovala. Diplomová práca je z hľadiska obsahu majetkom Fakulty chemickej VUT v Brne a môže byť využitá ku komerčným účelom iba so súhlasom vedúceho diplomovej práce a dekana FCH VUT.

.....
podpis študenta

PodĎakovanie

Na tomto mieste by som chcela vysloviť svoje poďakovanie vedúcemu diplomovej práce doc. Ing. Jozefovi Krajčovičovi, PhD. a konzultantovi Mgr. Jánovi Richtárovi, PhD. za odborné vedenie práce, motiváciu, inšpiratívne podnety, cenné rady a za čas, ktorý mi venovali v priebehu magisterského štúdia. V druhom rade by som sa chcela poďakovať prof. N. S. Saricificimu za inšpiráciu, dôveru a príležitosť absolvovania praxe v ním vedenom inštitúte LIOS, a taktiež celému LIOS tímu, za trpezlivosť a ochotu vždy pomôcť a poradiť. Nakoniec by som rada poďakovala svojej rodine, priateľovi a kamarátom za podporu a neochvejný nekonečný optimizmus, ktoré mi pomohli prekonať úskalia uplynulého roku.

OBSAH

ÚVOD	8
1 SÚČASNÝ STAV RIEŠENEJ PROBLEMATIKY	9
1.1 Flavíny.....	9
1.1.1 Riboflavín a jeho biologická rola.....	9
1.2 Vlastnosti flavínov a ich využitie pre moderné bio-inšpirované aplikácie.....	10
1.2.1 Redoxné vlastnosti	10
1.2.1.1 Lítium-iónové batérie.....	10
1.2.1.2 Redoxné prietokové batérie	11
1.2.2 Optické vlastnosti	12
1.2.2.1 Senzitizéry fotooxidačných reakcií v organickej chémii	13
1.2.2.2 Medicínske aplikácie	14
1.2.2.3 Umelá fotosyntéza	14
2 SYNTÉZA POKROČILÝCH FLAVÍNOVÝCH DERIVÁTOV	15
2.1 Možnosti prípravy NH-nesubstituovaných flavínov	15
2.2 Návrh syntetickej cesty prípravy kľúčových intermediátov pre syntézu nových nekondenzovaných flavínov	17
2.2.1 Syntetické prístupy prípravy dithienyl-substituovaných arýlov.....	17
2.2.1.1 Suzuki-Miyaurov cross-coupling.....	18
2.2.2 Syntetické prístupy prípravy 1,2-diketónov	19
2.2.2.1 Sonogashirov coupling.....	19
2.2.2.2 Weinrebova syntéza diketónov	20
2.2.2.3 Benzoínová kondenzácia	20
2.3 N,N'-alkylácia flavínových derivátov	21
3 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ.....	23
3.1 Všeobecné informácie k vykonaným experimentom	23
3.2 Zoznam použitých chemikálií.....	24
3.3 Príprava brómovaného heteroaromatického prekursoru.....	25
3.3.1 Syntéza thiofénpinakolboronátu (6).....	25
3.3.2 Syntéza 2,2'-(1,4-fenylén)dithiofénu (3).....	26
3.3.3 Syntéza 2-bróm-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (7).....	27
3.4 Metódy prípravy 1,2-dikarbonylového prekursoru	28
3.4.1 Prístup I.....	28
3.4.1.1 Syntéza 2-(triizopropylsilyletinyl)-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (8).....	28
3.4.1.2 Syntéza 2-etinyl-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (9).....	29
3.4.2 Prístup II	30
3.4.2.1 Syntéza N,N'-dimetoxý-N,N'-dimetyletándiamidu (11)	30
3.4.3 Prístup III	31
3.4.3.1 Syntéza 5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-karbaldehydu (15)	31

3.5	Syntéza N,N'-substituovaných flavínových derivátov	32
3.5.1	Syntéza 10,12-dibutylfenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-diónu (17).....	32
3.5.2	Syntéza 10,12-bis[2-(adamantán-1-yl)etyl]fenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-diónu (18).....	33
3.5.3	Syntéza 10,12-dibutylpyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-diónu (19)	34
3.5.4	Syntéza 10,12- bis[2-(adamantán-1-yl)etyl]pyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-diónu (20).....	35
4	VÝSLEDKY A DISKUSIA	36
4.1	1,2-dikarbonylový prekursor pre syntézu nekondenzovaného flavínu.....	36
4.1.1	Príprava kľúčového heteroaromatického prekursoru.....	37
4.1.1.1	Syntéza thiofénpinakolboronátu (6).....	37
4.1.1.2	Syntéza 2,2'-(1,4-fenylén)dithiofénu (3).....	38
4.1.2	Príprava 1,2-dikarbonylového prekursoru prístupom I.....	39
4.1.2.1	Syntéza 2-bróm-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (7).....	39
4.1.2.2	Syntéza 2-(triizopropylsilyletinyl)-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (8).....	40
4.1.2.3	Syntéza 2-etinyl-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (9)	40
4.1.2.4	Syntéza 2,2'-(etín-1,2-diyl)bis(5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu) (10).....	41
4.1.3	Príprava 1,2-dikarbonylového prekursoru prístupom II	42
4.1.3.1	Syntéza N,N'-dimetoxi-N,N'-dimetyletándiamidu (11)	42
4.1.3.2	Syntéza bis(5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-yl)etán-1,2-diónu (2)	43
4.1.4	Príprava 1,2-dikarbonylového prekursoru prístupom III	44
4.1.4.1	Syntéza 5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-karbaldehydu (15)	44
4.1.4.2	Syntéza 2-hydroxy-1,2,-bis(5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-yl)etán-1-ónu (16)	45
4.2	Séria N,N'-substituovaných kondenzovaných flavínových derivátov	46
4.2.1	Syntéza N,N'-substituovaných flavínov	46
4.2.2	Štúdium optických vlastností N,N'-substituovaných flavínov	48
5	ZÁVER.....	51
6	POUŽITÁ LITERATÚRA.....	53
7	ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A SYMBOLOV	62
8	PRÍLOHY	64
8.1	Zoznam východiskových látok a syntetizovaných intermediátov.....	64
8.2	Zoznam pripravených cieľových molekúl	66
8.3	NMR spektrá	67

CIELE PRÁCE

Predložená diplomová práca pozostáva z dvoch častí. Cieľom teoretickej časti je vypracovanie literárnej rešerše pojednávajúcej o aktuálnom stave problematiky syntézy a aplikovateľnosti nových derivátov riboflavínu s ohľadom na ich štruktúru a charakteristické vlastnosti.

Experimentálna časť pozostáva z troch cieľov, ktorými sú príprava kľúčových heteroaromatických intermediátov pre syntézu flavínových derivátov, overenie syntetických prístupov pre prípravu 1,2-dikarbonylových zlúčenín a syntéza a štúdium charakteristických vlastností N,N'-alkylovaných flavínových derivátov.

ÚVOD

Živé organizmy v priebehu miliárd rokov evolúciou designovali, vyvíjali a testovali prírodné materiály, čo vyústilo v existenciu vysokoorganizovaných, samoregulovateľných a funkčných molekulárnych systémov. V posledných dekádach nachádza časť vedeckej obce inšpiráciu pre syntézu nových materiálov práve v prírode. Dôvodom záujmu je predpoklad možných vlastností, akými sú biokompatibilita, minimálna toxicita a potenciálne nízke ekonomické nároky. Napodobňovaním štruktúr či derivatizáciou už existujúcich prírodných látok sú objavované nové materiály pre najrôznejšie pokročilé aplikácie.

Príkladmi hojne využívaných molekúl inšpirovaných prírodnými analógiami sú materiály s rozsiahlym π -konjugovaným systémom zabezpečujúcim schopnosť absorbovať v blízkej ultrafialovej až viditeľnej oblasti žiarenia. Tieto látky nachádzajú uplatnenie v optických, optoelektronických a fotokatalytických aplikáciách, a navyše, vďaka širokému spektru dnes takmer neobmedzených syntetických možností, môžu byť tieto materiály modifikované a dokonale prispôbené k danému použitiu.

Žlté až oranžové prírodné pigmenty, flavíny, sú príkladom molekúl obsahujúcich konjugovaný systém troch kondenzovaných aromatických jadier. Molekulárna štruktúra flavínov hrá významnú rolu v mnohých biologických procesoch, kde v majoritnej väčšine prípadov vystupujú ako reverzibilné redoxné kofaktory enzýmov.

Táto diplomová práca sa zaoberá logickou syntetickou výstavbou prekursoru nutného k syntéze nového flavínového derivátu, ktorý rozšíri obsiahle portfólio flavínov s nekondenzovaným aromatickým systémom pripravených a skúmaných našou výskumnou skupinou. Druhou oblasťou záujmu, ktorú práca zahŕňa, je modifikácia vlastností už existujúcich flavínových derivátov s kondenzovaným aromatickým systémom implementáciou postranných skupín.

1 SÚČASNÝ STAV RIEŠENEJ PROBLEMATIKY

1.1 Flavíny

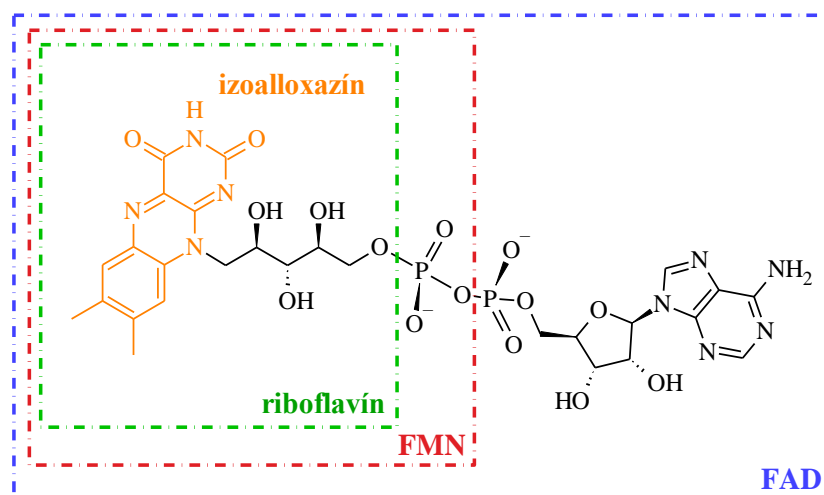
Skupina flavínov, ktorej názov bol príznačne odvodený z latinského slova *flavus* („žltý“), je rodinou žltó-sfarbených zlúčenín s chemickou štruktúrou odvodenou od izoalloxazínu, tricyklického derivátu heterocyklickej zlúčeniny pteridínu. Izoalloxazínové jadro je štruktúrnym prvkom, ktorý zabezpečuje významné vlastnosti týchto molekúl – absorpciu ultrafialového a viditeľného svetla, fluorescenciu, výnimočné redoxné vlastnosti a fotosenzitivitu. Flavíny sú v prírode všadeprítomné a v mnohých biochemických reakciách vystupujú v roli koenzýmov a fotoreceptorov. Významným prírodným derivátom je riboflavín [1; 2].

1.1.1 Riboflavín a jeho biologická rola

Objav riboflavínu sa pripisuje anglickému chemikovi Alexandrovi W. Blythovi, ktorý v roku 1872 izoloval žltý vo vode rozpustný fluoreskujúci pigment z kravského mlieka a pomenoval ho laktochróm [3]. Svoj dnešný názov nadobudol v roku 1937 po odhalení jeho chemickej štruktúry, ktorá pozostáva z 7,8-dimethylizoalloxazínu dodávajúceho molekule v oxidovanom stave žltú farbu a ribitylovej postrannej skupiny viazanej na dusík *N10* (obr. 1) [4; 5].

Riboflavín je prekursorom všetkých biologicky dôležitých flavínov. Autotrofné baktérie, huby a rastlinné organizmy sú schopné jeho biosyntézy s využitím jednej molekuly guanozín-5'-trifosfátu a dvoch molekúl ribulózy-5-fosfátu [6]. Pre živočíchy, ktoré jeho *in situ* biosyntézy schopné nie sú, je esenciálny a musí byť prijímaný v potrave [1]. Všeobecne je známy ako vo vode rozpustný vitamín B₂ a považuje sa za netoxickú látku, ktorá nie je ani vo vyšších dávkach mutagénna v zárodočných bunkách, teratogénna, či karcinogénna. Jeho nedostatok sa u ľudí prejavuje kožnými defektmi a poruchami zraku. Hlavnými zdrojmi sú mlieko, vajcia, mäso, ryby, kvasnice a orechy [7].

Vo voľnej forme sa v organizme vyskytuje len v malom množstve. V majoritnej prevahe je viazaný vo forme kofaktoru flavínadenínukleotidu (FAD) a v menšej miere flavínmononukleotidu (FMN) do molekúl flavoenzýmov (flavoproteínov), ktoré participujú v mnohých metabolických procesoch. Tieto kovy-neobsahujúce enzýmy hrajú dôležitú rolu v katalýze jedno- a dvojelektrónového prenosu spojeného s prenosom vodíkových kationov H⁺ v procesoch aeróbného metabolizmu. Participujú tak napríklad v metabolizme sacharidov, lipidov, ketónových látok a proteínov, kedy sa uplatňujú redoxné vlastnosti izoalloxazínového jadra molekuly flavínu [1; 5]. Navyše, v rastlinách sú kofaktory FAD a FMN dôležité v procesoch závislých na svetle [8], akými sú fotosyntéza [9], oprava poškodenej DNA [10] alebo ako súčasť fotoreceptorov modrého svetla pre fototropizmus (pohyb rastlín smerom k slnečnému svetlu) [11]. Štruktúry izoalloxazínu, riboflavínu, FMN a FAD sú zobrazené na obrázku 1.



Obr. 1 Chemická štruktúra izoalloxazínu a jeho derivátov – riboflavínu, FMN a FAD [5; 12]

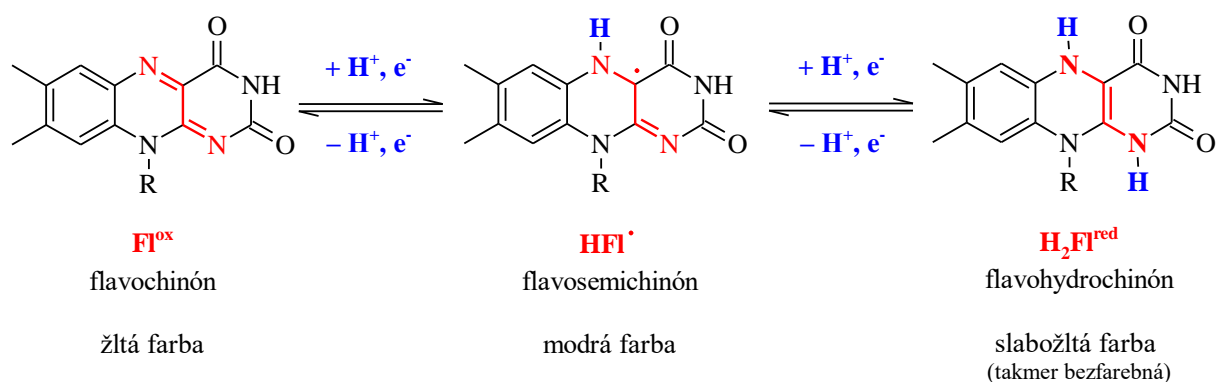
1.2 Vlastnosti flavínov a ich využitie pre moderné bio-inšpirované aplikácie

Flavíny disponujú významnými redoxnými, optickými a fotosenzitickými vlastnosťami, ktoré plynú z ich konjugovanej heteroaromatickej štruktúry. Syntéza nových flavínových derivátov, a zároveň aj výskum a vývoj mnohých aplikácií, sú inšpirované prirodzenou funkčnosťou flavínov v biologických systémoch vyplývajúcou zo zmienených vlastností. Uplatňujú sa v pokročilých aplikáciách na poli energetiky napríklad pre fotovoltaičné aplikácie [13], biomimetické skladovanie energie v lítium-iónových batériách [14] a redoxných prietokových systémoch [15]. Sú aplikovateľné v oblasti fotokatalytických a fotosenzitívnych aplikácií pre ničenie patogénov [16] a nádorového tkaniva [17], oxidačný rozklad pesticídov [18] a fenolov [19], alebo v organickej fotokatalýze intramolekulárnych [2+2] cykloadícií [20].

1.2.1 Redoxné vlastnosti

Aktívne diazabutadiénové jadro izoalloxazínu je schopné reverzibilných redoxných reakcií spojených s prenosom protónu, vďaka čomu sa flavíny môžu vyskytovať v troch rôznych redoxných stavoch (obr. 2), a to v oxidovanom (flavochinón), redukovanom jedným elektrónom (flavosemichinón) a redukovanom dvomi elektrónmi (flavohydrochinón) [21]. So zmenou redoxného stavu sa mení farba flavínu [22] a navyše, v redukovanom stave dochádza aj k zmene planárnej konformácie izoalloxazínu na konformáciu strieškovú [23].

V roztoku flavínu vo voľnej neviazanej podobe je rovnováha jednotlivých foriem závislá na pH. Pri fyziologickom pH dosahuje redoxný potenciál dvojelektrónovej redukcie voľného flavínu hodnoty okolo 200 mV [24; 21].



Obr. 2 Reverzibilný prechod medzi redoxnými stavmi izoalloxazínového jadra všeobecného flavínu pri fyziologickom pH. Redoxná zmena diazabutadiénového motívu je znázornená červenou farbou [21; 22]

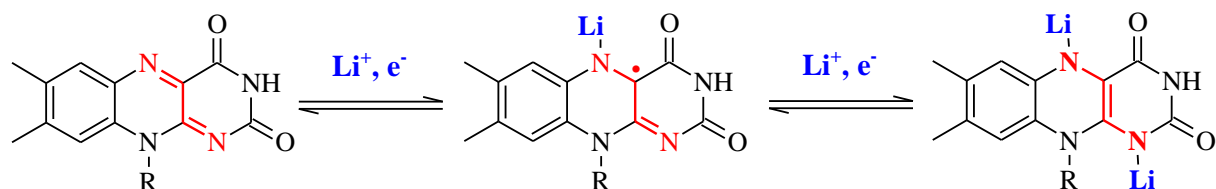
1.2.1.1 Lítium-iónové batérie

V tradičných lítium-iónových (Li-ion) batériách sa využívajú katódy vyrobené z prechodných kovov, resp. z ich oxidov či fosfátov. Napriek tomu, že sa spoľahlivo používajú niekoľko dekád, ich ďalší vývoj a vylepšenia sú komplikované, nakoľko sa už dosahuje teoretických limitácií vyplývajúcich z fyzikálnej podstaty kryštalických mriežok a odpovedajúcich prvkov [25; 26].

Preto v posledných rokoch mnoho vedeckých skupín presunulo svoj záujem na alternatívnu stratégiu, vývoj dobíjajúcich batérií obsahujúcich redoxne aktívne organické molekuly inšpirované prírodou. U nich sa očakáva menší dopad na životné prostredie, nižšie ekonomické náklady, zníženie hmotnosti finálneho výrobku, lepšie mechanické vlastnosti či možnosť vylepšovania vlastností jednoduchými syntetickými modifikáciami [27; 28; 29].

Flavíny sú vďaka svojej schopnosti vystupovať v jedno- a dvojelektrónových procesoch a ich vysokej teoretickej kapacite (cca $142 \text{ mAh} \cdot \text{g}^{-1}$ u riboflavínu) považované za perspektívny materiál pre Li-ion batérie [14]. Lee a kol. (2013) publikovali štúdiu založenú na využití analógie princípu

biochemického uskladňovania energie do molekúl adenosíntrifosfátu (ATP) prostredníctvom dýchacieho reťazca a elektrochemickej reakcie prebiehajúcej v nabíjateľných batériách. Autori predstavili myšlienku využitia flavínov ako mediátorov elektrónového prenosu pre lítiové batérie a dokázali, že riboflavín, resp. dva atómy dusíku diazabutadiénového motívu, sú schopné reverzibilne zachytávať a uvoľňovať lítiové ióny Li^+ podobným mechanizmom (obr. 3), aký prebieha v mitochondriách s vodíkovými iónmi H^+ . Elektrochemickým meraním demonštrovali reverzibilnú kapacitu batérie (kde riboflavín slúžil ako aktívny materiál katódy) cca $105 \text{ mAh} \cdot \text{g}^{-1}$ s priemerným napätím 2,5 V vzhľadom k lítiovej anóde [14].



Obr. 3 Redoxný cyklus riboflavínu za účasti lítiových iónov. Diazabutadiénový motív a jeho redoxná zmena sú zvýraznené červenou farbou [14]

Menšie molekulové systémy zvyšujú hustotu energie, no sú oveľa rozpustnejšie v používaných elektrolytoch. Toto má za následok rýchly úpadok kapacity batérie a zníženie počtu nabíjacích cyklov [30]. Štúdie predstavili riešenie zmieneného problému ukotvením flavínových štruktúr na jednodenné uhlíkové nanotrubičky (Lee a kol., 2014) [30] alebo začlenením molekúl riboflavínu ako postranných skupín poly(norbornenových) polymérnych elektród (Schon a kol., 2016) [31]. Za účelom zlepšenia účinnosti batérií, Cariello a kol. (2020) predstavili dva nové benzo-dipteridínové deriváty, ktoré sú vďaka svojej štruktúre schopné viazať niekoľko lítiových iónov, v závislosti od počtu väzbových miest. Katódy obsahujúce tieto aktívne materiály vykazovali vysoké vybíjacie kapacity a stabilitu pri mnohonásobnom cyklickom meraní [32].

1.2.1.2 Redoxné prietokové batérie

Vysoká rozpustnosť riboflavínu a jeho derivátov (v závislosti od postranných reťazcov) môže byť naopak výhodou pre systémy redoxných prietokových batérií, ang. *redox flow battery* (RFB), ktoré nachádzajú uplatnenie v bezpečnej reverzibilnej konverzii elektrickej energie z obnoviteľných zdrojov energie (solárnych, veterných...) na energiu chemickú. RFB pracuje na princípe dvoch nútene cirkulujúcich elektrolytov redoxne aktívnych materiálov. Elektrolyty sa nazývajú pozitívny a negatívny a sú oddelené membránou, na ktorej z oboch strán dochádza k iónovej výmene [33].

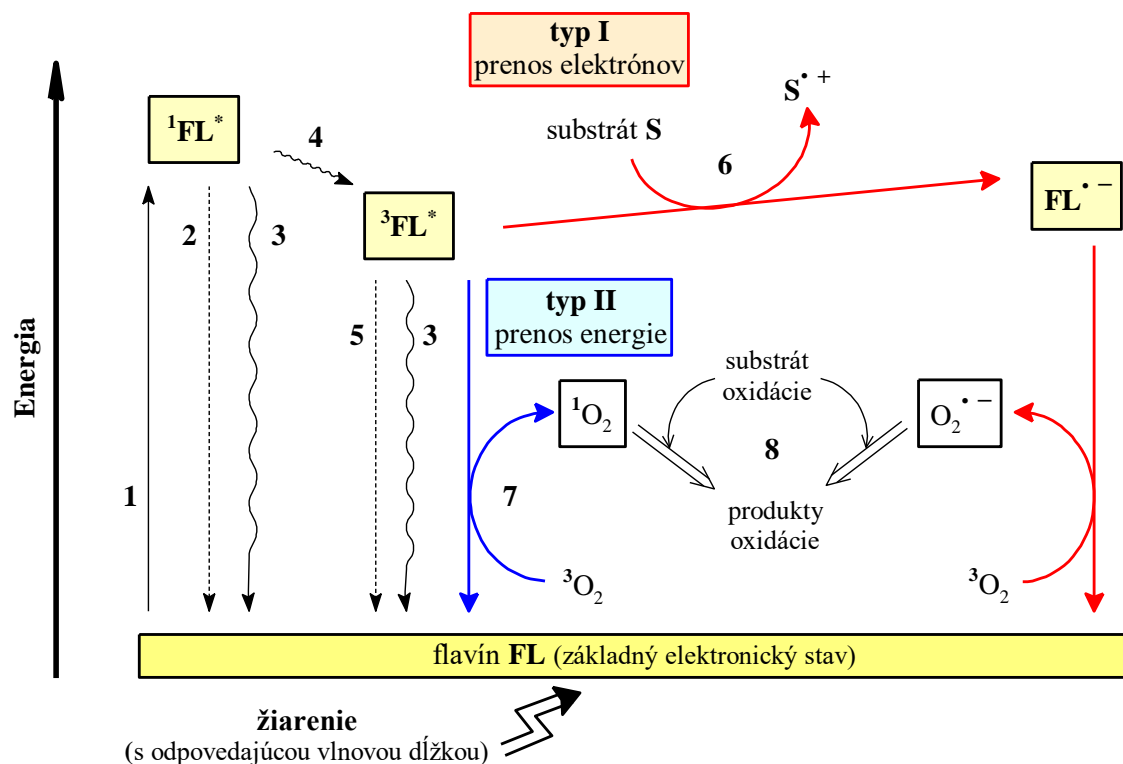
Orita a kol. (2016) zvolili ako negatívny elektrolyt prirodzene sa vyskytujúci flavínový derivát FMN, resp. jeho sodnú soľ, nakoľko jeho rozpustnosť je vyššia, než samotného riboflavínu. Rozpustnosť bola mimo iné navýšená aj prídavkom hydrotropného činidla – nikotínamidu (vitamín B₃). Meraním bola dokázaná stabilita pri cyklickom používaní pri zachovaní viac ako 99% kapacity batérie [15].

Rozpustnosť flavínov je možné navýšiť aj implementáciou postranných reťazcov či funkčných skupín. Jednou z takýchto modifikácií je aj zavedenie karboxylovej funkčnej skupiny pri syntetickej príprave alloxazín-7/8-karboxylovej kyseliny (Lin a kol., 2016), ktorá môže byť použitá ako negatívny elektrolyt poskytujúci s pozitívnym ferrokvanidovým elektrolytom vysokovýkonnú RFB. Tento systém si zachováva viac ako 99% kapacitu batérie pri mnohonásobne opakovanom používaní a napätím otvoreného okruhu dosahujúcim 1,2 V. Autori predpokladajú navýšenie napätia batérie o takmer 10 % zavedením rôznych elektrónodorných skupín [34].

1.2.2 Optické vlastnosti

Izalloxazín je chromofór, ktorý absorbuje v širokej oblasti svetelného spektra. Riboflavín vo vodnom roztoku vykazuje silnú absorpciu v ultrafialovej (UV) a viditeľnej (VIS) oblasti s $\lambda_{abs/max} \sim 440$ nm, čo odpovedá jeho charakteristickému žltému sfarbeniu. Absorpčné spektrum pozostáva zo štyroch neštruktúrovaných pásov s molárnym absorpčným koeficientom ε vyšším ako $10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ indikujúcim $\pi \rightarrow \pi^*$ prechody [35]. V neutrálnej forme emituje žltó-zelené svetlo ($\lambda_{f/max} \sim 520$ nm [35]) s krátkou dobou života ($^1\tau = 5$ ns vo vode [36]) a vykazuje oranžovo-červenú fosforescenciu ($\lambda_{p/max} \sim 610$ nm) za teplôt nižších než 150 K [37].

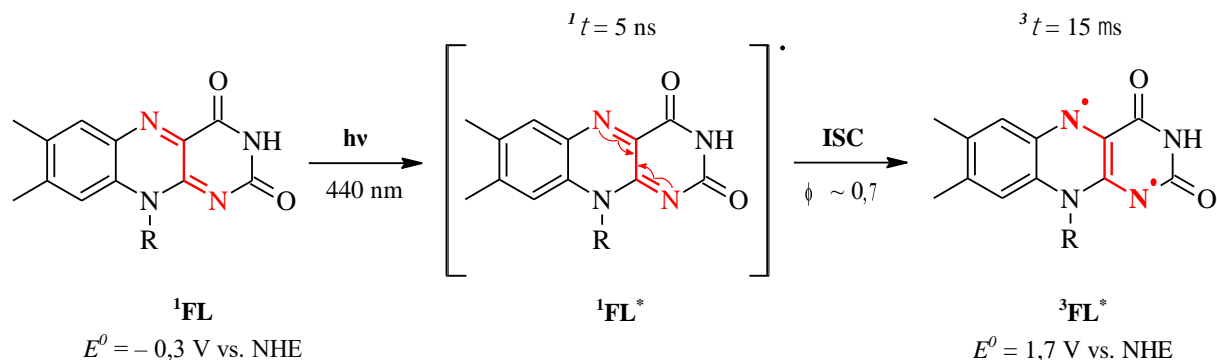
Vzhľad spektier derivátov (hodnotu absorpčného koeficientu či polohu maxim absorpčných a emisných pásov) ovplyvňuje polarita rozpúšťadla, koordinácia s iónmi opačného náboja, existencia oxidačných, protonačných či metalačných stavov či prítomnosť substituentu [38]. V rozpúšťadlách, ktoré sú menej polárne než voda, sa emisné maximum zvyčajne posúva ku kratším vlnovým dĺžkam, zatiaľ čo sa objavuje jemnejšia štruktúra pásov znázorňujúca vibračné prechody. Batochrómny posun emisného maxima sa prisudzuje vzniku vodíkových interakcií medzi flavínmi a molekulami polárneho protického rozpúšťadla [21; 39]. Mnohé štúdie potvrdzujú, že predlžovanie efektívnej konjugácie flavínového skeletu spôsobuje batochrómny posun absorpcie a emisie [40; 41; 42]. Zavádzanie rôznych typov substituentov na dusíky alloxazínového jadra podporuje solvataciu v príslušných polárnych alebo nepolárnych rozpúšťadlách, čo má za následok vyššie spomenuté zmeny detailov spektier [43; 44].



Obr. 4 Modifikovaný Jablonského diagram pre fotosenzitizér flavín s vyznačenými fotofyzikálnymi procesmi: absorpcia (1), fluorescencia (2), vnútorná konverzia (3), medzisystémová konverzia (4), fosforescencia (5), fotosenzitizované reakcie prebiehajúce mechanizmom typu I (6) a typu II (7) s následným mechanizmom oxidácie substrátu (8) [2; 36; 45; 46]

Významné fotofyzikálne a fotochemické deje flavínov sú znázornené na modifikovanom Jablonského diagrame na obrázku 4. Kvantový výťažok fluorescencie riboflavínu ($\phi_f \sim 0,26$) je nezávislý na excitačnej vlnovej dĺžke, čo indikuje buď rýchlu vnútornú konverziu z vyšších singletových stavov $S_{n>1}$ na S_1 bez energetických strát alebo medzisystémový prechod $S_{n>1}$ na tripletový stav $T_{n\geq 1}$ [21; 47]. Kvantový výťažok fosforescencie ϕ_p je všeobecne veľmi nízky

dosahujúc desatiny percent [48]. Ako preukázala metóda zábleskovej fotolýzy, u excitovaných molekúl flavínov sa veľmi efektívne uplatňuje medzisystémový prechod do tripletového stavu $^3\text{FL}^*$ (obr. 5) [49]. Nakoniec sa preferenčne z najnižšieho excitovaného tripletového stavu excitovaný elektrón vracia nežiariacim prechodom na základnú elektronickú hladinu.



Obr. 5 Excitácia riboflavínu (R – ribityl) vyvolaná modrým svetlom a účinný medzisystémový prechod do stavu tripletu (kvantový výťažok medzisystémovej konverzie $\phi_{\text{ISC}} \sim 0,7$). τ – doba života excitovaného stavu, E^0 – štandardný elektródový potenciál vzhľadom na normálnu vodíkovú elektródu (NHE) [36]

Existencia flavínov v reaktívnom stave $^3\text{FL}^*$ s dlhou dobou života (u riboflavínu $^3\tau$ až 15 μs [50]) otvára možnosti pre mnohé perspektívne aplikácie (napr. bioelektronické systémy, tkanivové inžinierstvo [2]). Prináša taktiež významnú vlastnosť, fotosenzitivitu, resp. schopnosť flavínov sa účastniť fotofyzikálnych a fotochemických dejov v úlohe fotosenzitizéru (PS) [1; 2].

PS je molekula schopná indukovať fyzikálne-chemickú zmenu molekuly, ktorá priamo neabsorbuje viditeľné svetlo. Medzi podmienky, ktoré musí fotosenzitizér spĺňať, patrí mimo vysokej absorpcie vo viditeľnej oblasti aj vysoký kvantový výťažok medzisystémovej konverzie ϕ_{ISC} , pretože zmenou spinovej multiplicity sa predlžuje doba existencie excitovaného stavu a tým sa zvyšuje pravdepodobnosť interakcie s molekulami v okolí [1; 2].

Modifikovaný Jablonského diagram (obr. 4) zobrazuje rôzne stavy excitovaného flavínu. V tripletovom excitovanom stave $^3\text{FL}^*$ sa z molekuly stáva silné oxidačné činidlo, [36] ktoré je schopné oxidovať široké spektrum molekúl. Fotosenzitizovaná reakcia môže prebiehať dvomi odlišnými mechanizmami. Priamou reakciou $^3\text{FL}^*$ so substrátom (radikálový mechanizmus – *typ I*) dochádza jedoelektrónovým prenosom k vzniku radikalkatiónu substrátu $\text{S}^{\bullet+}$ radikalaniónu flavínu $\text{FL}^{\bullet-}$. PS môže byť regenerovaný v prítomnosti kyslíku prenosom nepárového elektrónu tvorbou superoxidu $\text{O}_2^{\bullet-}$. Reakcia *typu II* nevedie k chemickým zmenám (jedná sa o fyzikálny proces) a prebieha na princípe zrážky $^3\text{FL}^*$ s $^3\text{O}_2$ prenosom energie. Dochádza ku generácii reaktívneho elektrofilného kyslíku v excitovanom singletovom stave a flavín je regenerovaný do svojho základného elektronického stavu. Táto reakcia je veľmi efektívna, nakoľko PS aj kyslík sú v dobe zrážky v stave tripletu (spinovo dovolený proces) a pre reakciu nie je nutná zmena spinu [51]. Reaktívne formy kyslíku vznikajúce obidvomi typmi reakcií sú následne schopné podstupovať reakciu so substrátmi oxidácie poskytujúc oxidované produkty [2; 45; 52].

1.2.2.1 Senzitizéry fotooxidačných reakcií v organickej chémii

Pre organické oxidačné reakcie je molekulárny kyslík v tripletovom stave ideálnym reagentom vďaka svojej dostupnosti a netoxicity, avšak priama reakcia medzi O_2 a organickými molekulami patrí medzi spinovo zakázané procesy. Flavínové PS oplývajú v excitovanom stave veľkou redoxnou silou, ktorú možno univerzálne uplatniť pre „zelené“ oxidačné reakcie v organickej chémii práve vďaka schopnosti konvertovať kyslík zo základného tripletového stavu na jeho reaktívne formy (vrátane singletového stavu) prostredníctvom spinovo dovolenej fotosenzitizácie [53; 54].

Prvé zdokumentované použitie riboflavínu pre redoxnú svetlom-indukovanú reakciu, oxidáciu kyseliny askorbovej, bolo v literatúre zmienené v roku 1948 Krasnovskiim [55]. Pre nasledujúce štúdie fotokatalytických vlastností flavínov bola inšpirácia nachádzaná v prírode za účelom pochopenia biochémie flavoenzýmov. Až v 80. rokoch minulého storočia sa objavili prvé myšlienky o využití flavínovej fotokatalýzy v organickej syntéze. Dnes už je odhalené široké spektrum organických zlúčenín (napr. benzylalkoholov [56] a benzylamínov [57]), ktoré podliehajú oxidácii, kde dominantným mechanizmom je fotoindukovaný prenos náboja (typ I) z flavínového derivátu na substrát [54]. Mechanizmu typu II (viď obr. 4), ktorým dochádza ku generovaniu singletového kyslíku, sa u fotooxidácii využíva len zriedka. V literatúre je často opisovaný ako bočná reakcia dominantnejšieho elektrónového prenosu [58].

Vývoj účinnejších fotokatalyzátorov chemických reakcií bol inšpirovaný biologickými vlastnosťami flavoenzýmov. D'Souza predstavil v roku 2002 syntetické redoxné enzýmy pripravené inkorporáciou flavínových derivátov na cyklodextríny. Takto pripravené bio-inšpirované katalyzátory preukázali lepšiu fotooxidačnú schopnosť benzylalkoholov, než samotný riboflavín (za rovnakých reakčných podmienok) [59].

Environmentálne významné praktické uplatnenie flavínových PS, fotochemickú degradáciu vodných polutantov, predstavil Wang a kol. (2017). Syntetické deriváty 10-etylriboflavín a 5-etylriboflavín boli použité pre oxidáciu rôznych fenolov za pôsobenia prírodného svetla. Na rozdiel od riboflavínu, ktorý podliehal fotolýze za daných reakčných podmienok, bola u derivátov preukázaná vysoká účinnosť rozkladu polutantov (v čase dvoch hodín 35–80 %) [19].

1.2.2.2 Medicínske aplikácie

V rámci medicínskych vied dochádza k odhaľovaniu nielen dôležitosti suplementácie vitamínom B₂, ale aj k uplatňovaniu optických a fotosenzitických vlastností flavínov. Akasov a kol (2019) [17] zaznamenali vysokú úspešnosť FMN pri liečbe melanómu u myši fotodynamickou terapiou, za využitia schopnosti flavínu produkovať singletový kyslík pre oxidáciu nádorového tkaniva. Toto viedlo k cytotoxickej reakcii a deštrukcii nádorových buniek [45].

Mimo výskumu funkčnosti prirodzene vyskytujúcich sa flavínov bola významná pozornosť na poli medicínskych aplikácií venovaná aj syntetickým derivátom. Riboflavín-viažuce proteíny slúžia v organizme k uskladňovaniu, prenášaniu a uvoľňovaniu riboflavínu na špecifické miesto. Nöhl a kol. (2009) [60] predstavili vývoj prírodou-inšpirovaných molekulárných systémov pre transport a dávkovanie liečiva založených na proteíne dodecine, ktorý je schopný viazať až dvanásť riboflavínových jednotiek s chemicky viazaným liečivom. K uvoľneniu liečiva dochádza následne redukciou flavínu fotochemickým procesom (ožiarením modrým svetlom o vlnovej dĺžke 440 nm). Takéto užívanie medikamentov môže zabezpečiť transport na požadované miesto v organizme a presné dávkovanie v konkrétnom čase [45].

1.2.2.3 Umelá fotosyntéza

Ďalšou z perspektívnych oblastí využitia fotosenzitických vlastností flavínov je ich použitie pre umelú fotosyntézu. Tento proces uplatňuje princíp uskladňovania svetelnej energie do energie chemických väzieb podobný prírodnej fotosyntéze, ale zameriava sa predovšetkým na výrobu strategických palív, ako napríklad vodík, metán, metanol a podobne [61].

Umelá fotosyntéza môže byť použitá aj pre oxidáciu vody, ktorá je z kinetického hľadiska pomalá a termodynamicky náročná, a teda je nutné nájsť vhodný katalyzátor pre zníženie vysokého potenciálu oxidačnej reakcie. Sarma a kol. (2016) predstavili elektródový systém senzitizedovaný flavínmi pre vývoj kyslíku. Fotoanódy pripravené imobilizáciou FAD a lumiflavínu preukázali po ožiení viditeľným svetlom schopnosť vyvíjať kyslík rozkladom vody, čo bolo pozorované nárastom hodnoty elektrického prúdu [62].

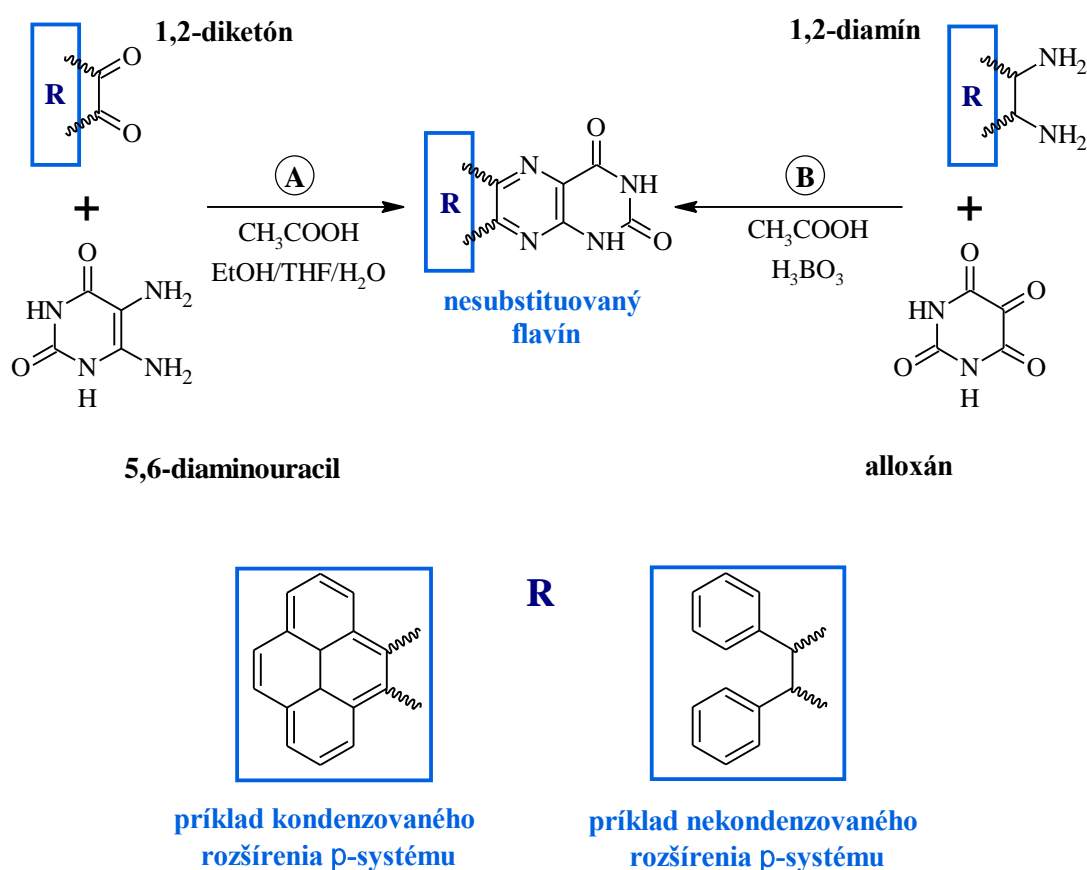
2 SYNTÉZA POKROČILÝCH FLAVÍNOVÝCH DERIVÁTOV

2.1 Možnosti prípravy NH-nesubstituovaných flavínov

Richtár a kol. (2018) predstavili syntetické prístupy k príprave jedenástich nových nesubstituovaných flavínových molekúl NH-nesubstituovaných flavínov. Štúdia bola zameraná na komplexnú analýzu optických, termických a elektrochemických vlastností. U kondenzovaných derivátov bol pozorovaný vplyv predlžovania efektívnej konjugácie a u nekondenzovaných derivátov vplyv prítomnosti elektrónodonorných skupín benzénu, thiofénu, pyridínu a furánu [41].

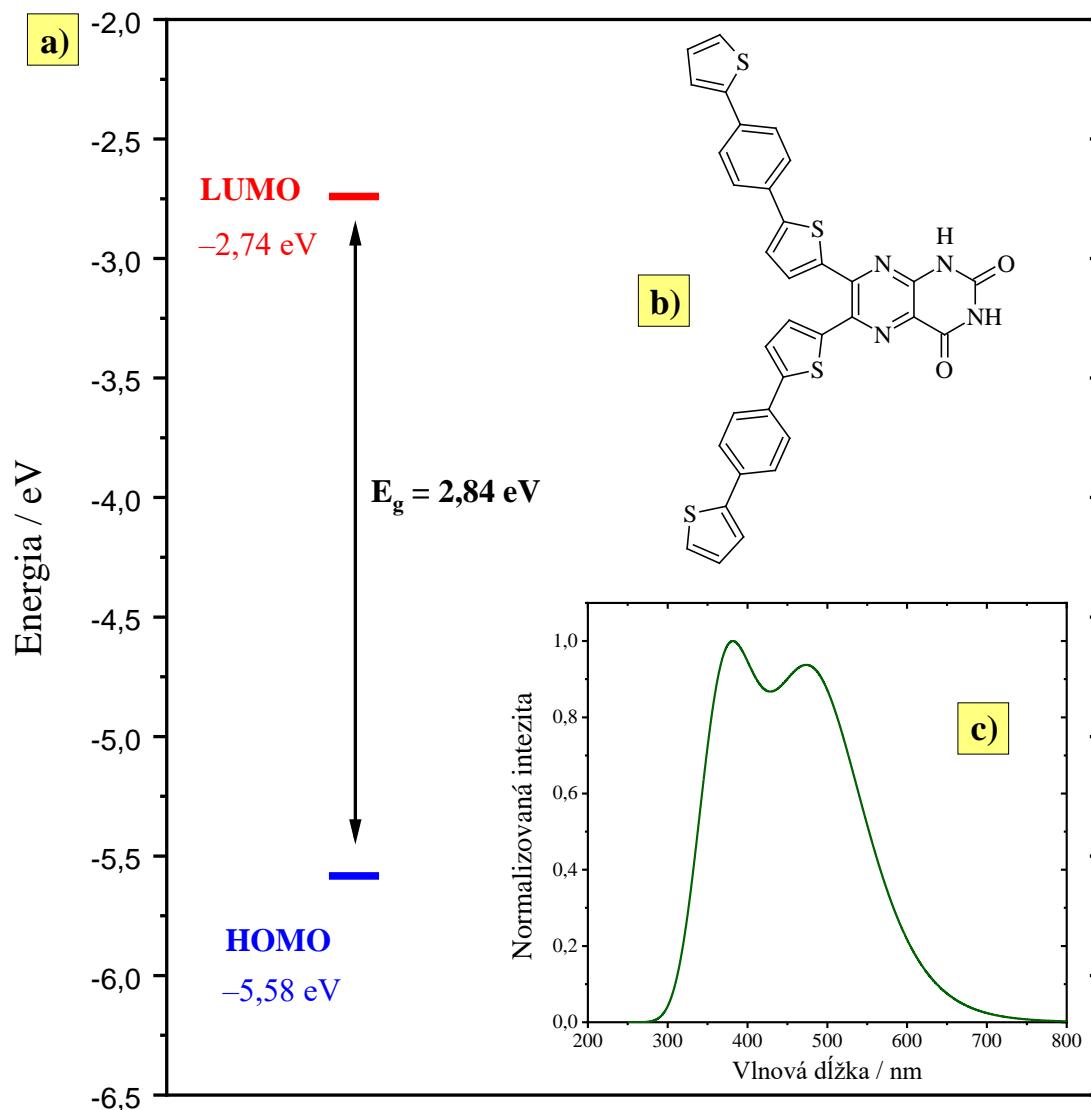
Nové deriváty preukázali vysokú tepelnú stabilitu a u kondenzovaných derivátov bol zaznamenaný výrazný batochrómny posun absorpčných a emisných spektier v závislosti od zväčšovania efektívnej konjugácie. Na základe hodnôt energií najvyšších obsadených molekulových orbitálov (HOMO) a najnižších neobsadených molekulových orbitálov (LUMO) získaných elektrochemickým meraním autori predpokladajú aplikovateľnosť predstavených materiálov pre katalytický vývoj kyslíku alebo pre biomimetické ukladanie energie [41].

Pre syntézu cieľových molekúl boli využité dva komplementárne postupy kondenzačných reakcií, ktoré sú zobrazené na obrázku 6. Prístupy sa líšia zdrojom uracilu pre vytvorenie centrálneho heterocyklu flavínu. Prístup **A** vyžaduje kondenzáciu príslušného 1,2-diketónu s 5,6-diaminouracilom a v prístupe **B** vstupujú do reakcie 1,2-diamín s alloxánom [43].



Obr. 6 Syntetické prístupy prípravy NH-nesubstituovaných flavínových derivátov s kondenzovaným a nekondenzovaným aromatickým systémom [41; 43]

Pre pochopenie vzťahu štruktúry a vlastností materiálu je možné s využitím kvantovo-mechanických výpočtov (DFT kalkulácií) porovnať vplyv predĺžovania π -konjugovaných aromatických fragmentov na základné vlastnosti molekúl. Pre účel predstavenej diplomovej práce boli v rámci výskumného tímu pripravené DFT kalkulácie HOMO, LUMO a energií charakteristických prechodov pre konštrukciu teoretického absorpčného spektra (obr. 7) nekondenzovaného NH-nesubstituovaného flavínu **1** v dimetylsulfoxide (DMSO). Podľa výpočtov by mal daný materiál vykazovať výrazne nízke hodnoty HOMO a absorpciu v širokom rozsahu viditeľného spektra. Vzhľadom na predikované vlastnosti predpokladáme jeho použiteľnosť pre fotokatalytické aplikácie, napr. už zmienený katalytický vývoj kyslíku [63].

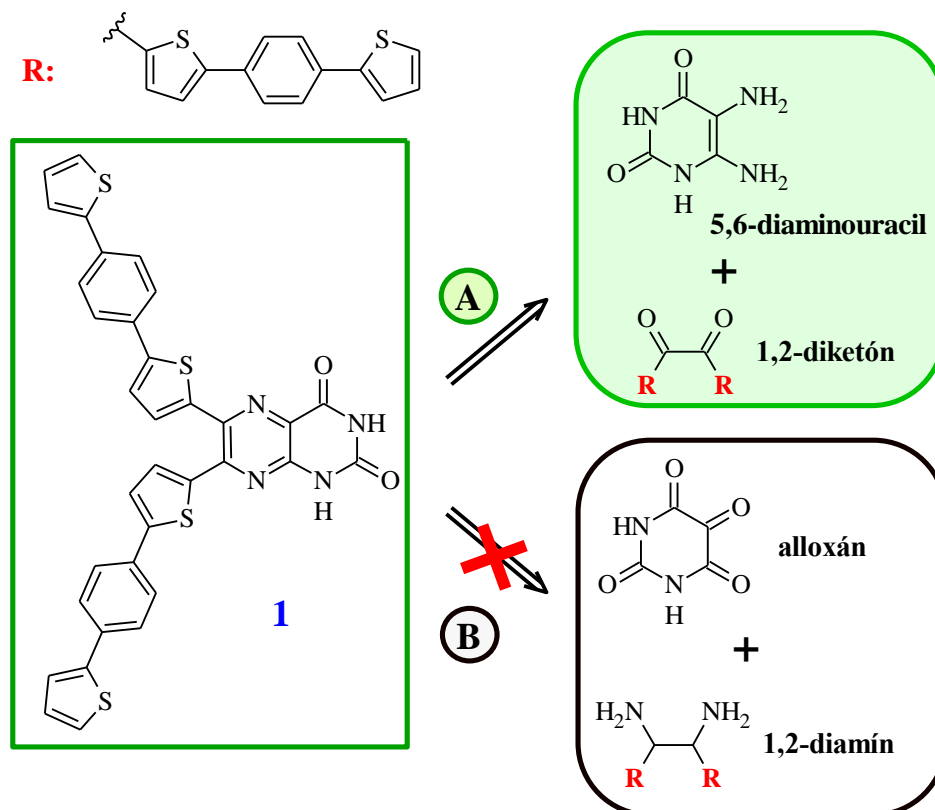


Obr. 7 Výsledky DFT kalkulácií pre molekulu **1** metódou B3LYP/6-31+G* pre rozpúšťadlo DMSO: a) hodnoty hraničných molekulových orbitálov HOMO, LUMO a energia zakázaného pásu E_g ; b) štruktúra molekuly; c) kontinuálne spektrum absorpcie

2.2 Návrh syntetickej cesty prípravy kľúčových intermediátov pre syntézu nových nekondenzovaných flavínov

Retrosyntetická analýza, ktorá bola využitá pre plánovanie syntetických krokov prípravy derivátu **1**, je zobrazená na obrázku 8. Podľa Richtára a kol, (2018) je prístup A vhodnejší pre syntézu nekondenzovaných aromatických flavínov vzhľadom na ľahšiu syntetickú dostupnosť 1,2-diketónov oproti odvodeným 1,2-diamínom [41]. Pre účel práce bol preto zvolený prístup A a syntéza bola rozčlenená na tri fáze:

- 1) príprava kľúčového heteroaromatického prekursoru,
- 2) príprava 1,2-diketónu,
- 3) syntéza cieľovej molekuly flavínového derivátu.



Obr. 8 Retrosyntetická analýza prípravy nového flavínového derivátu **1**

2.2.1 Syntetické prístupy prípravy dithienyl-substituovaných arýlov

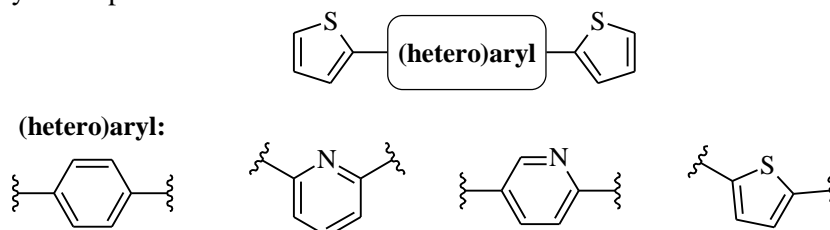
Cross-couplingové reakcie¹ patria v organickej chémii k základným prvkom syntézy komplexných molekulárnych systémov z pomerne jednoduchých molekúl. Používajú sa k tvorbe C-C väzieb, najmä medzi uhlíkovými centrami sp alebo sp^2 . Revolúciu v organickej syntéze priniesol objav reakcií katalyzovaných komplexmi prechodných kovov, napr. paládia $Pd(0)$ a niklu $Ni(0)$, kedy reaguje halogénderivát R_1-X s organokovovou zlúčeninou R_2-M za vzniku väzby C-C v produkte R_1-R_2 . [64]

S výnimkou Heckovej reakcie, „bežné“ cross-couplingové reakcie prebiehajú mechanizmom, ktorý pozostáva z troch krokov: oxidatívnej adície, transmetalácie a redukčnej eliminácie. Medzi takéto patria napríklad reakcie Grignardových činidiel (Kumada-Tamao-Corriu), organozinčnatých činidiel (Negishi), organostannánov (Stille), organoboránov a borónových kyselín (Suzuki-Miyaura), či cross-couplingové reakcie alkínov (Sonogashira) [64].

¹ prebrané z angličtiny. V slovenskom jazyku neexistuje dostatočne výstižný a všeobecne používaný ekvivalent a z tohto dôvodu bude v celej práci používaný anglický výraz.

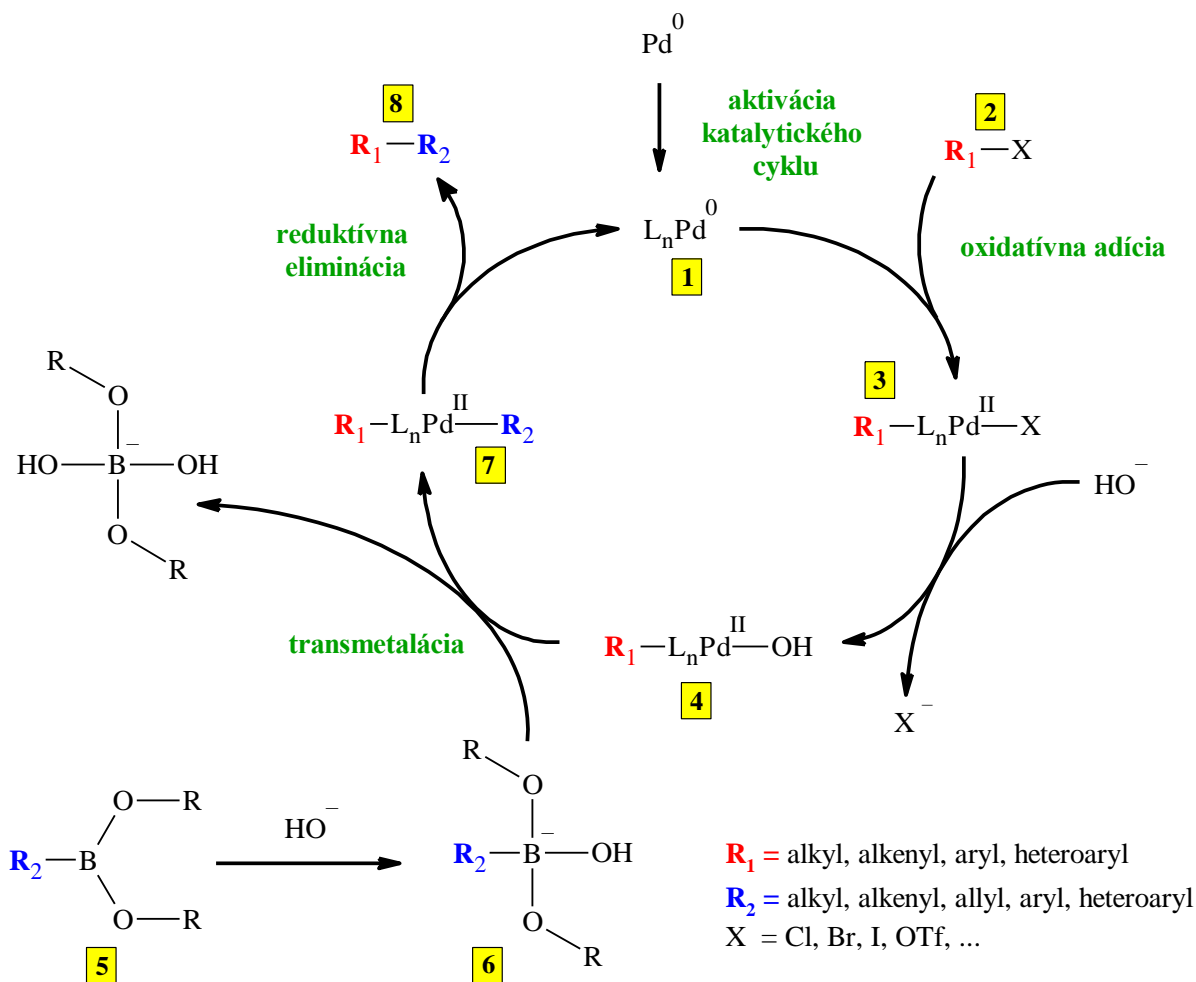
2.2.1.1 Suzuki-Miyaurov cross-coupling

Suzuki-Miyaurova reakcia [65] je hojne využívaným typom paládiom katalyzovanej cross-couplingovej reakcie, najmä pre spájanie sp^2 -hybridizovaných uhlíkových centier. Viaceré štúdie [66; 67; 68; 69] ju uvádzajú ako vhodný prístup pre syntézu dithienyl-substituovaných arénov (obr. 9) pričom vyzdvihujú jednoduchosť a rýchlosť procesu.



Obr. 9 Príklady dithienyl-substituovaných arénov a heteroarénov pripravených Suzuki-Miyaurovým couplingom [66; 67]

Reakcia prebieha za miernych reakčných podmienok a pri reakcii vznikajúce zlúčeniny bóru sú stabilné a nevykazujú toxicitu (v porovnaní s toxickými organostannánmi a organozinčnými činidlami). Organoboronáty sú rozpustné v zmesi rozpúšťadiel, ako napr. voda/tetrahydrofurán (THF) alebo voda/dioxán. Reakcia prebieha v prítomnosti báze, často hydroxidu sodného, uhlíčitanu sodného alebo hydrogénuhlíčitanu sodného, pričom sa z hľadiska ich rozpustnosti štandardne volí vodné prostredie. Prítomnosť báze je dôležitá aby došlo k hydrolýze esteru na samotnú borónovú kyselinu, ktorá následne vystupuje ako reakčný partner v transmetalácii [70; 71].



Obr. 10 Mechanizmus Suzuki-Miyaura couplingu [64; 65; 72]

Mechanizmus cross-couplingu je zobrazený na obrázku 10. Počiatočným krokom reakcie je vznik komplexu **1** koordináciou ligandu na paládium zaujímajúce formálny oxidačný stav (0), čo predstavuje zahájenie katalytického cyklu [71]. Nasledujúcou oxidatívnou adíciou dochádza k prechodu Pd(0) do oxidačného stavu (II) a ku koordinácii katalyzátoru s molekulou **2** za tvorby organopaládnateho komplexu **3** [65; 72]. V bázičom prostredí vzniká komplex **4**, a taktiež dochádza k aktivácii organoboronátu **5** na danú borónovú kyselinu **6**. Kyselina má nukleofilnejší charakter než príslušný ester a jednoduchšie reaguje v transmetaláčnej reakcii, ktorou vzniká nový komplex **7**. Finálnym krokom je reduktívna eliminácia, ktorou vzniká tvorbou C-C väzby požadovaný produkt **8** a katalyzátor sa regeneruje do pôvodného stavu Pd(0), kedy môže vstupovať do ďalšieho katalytického cyklu [65; 72].

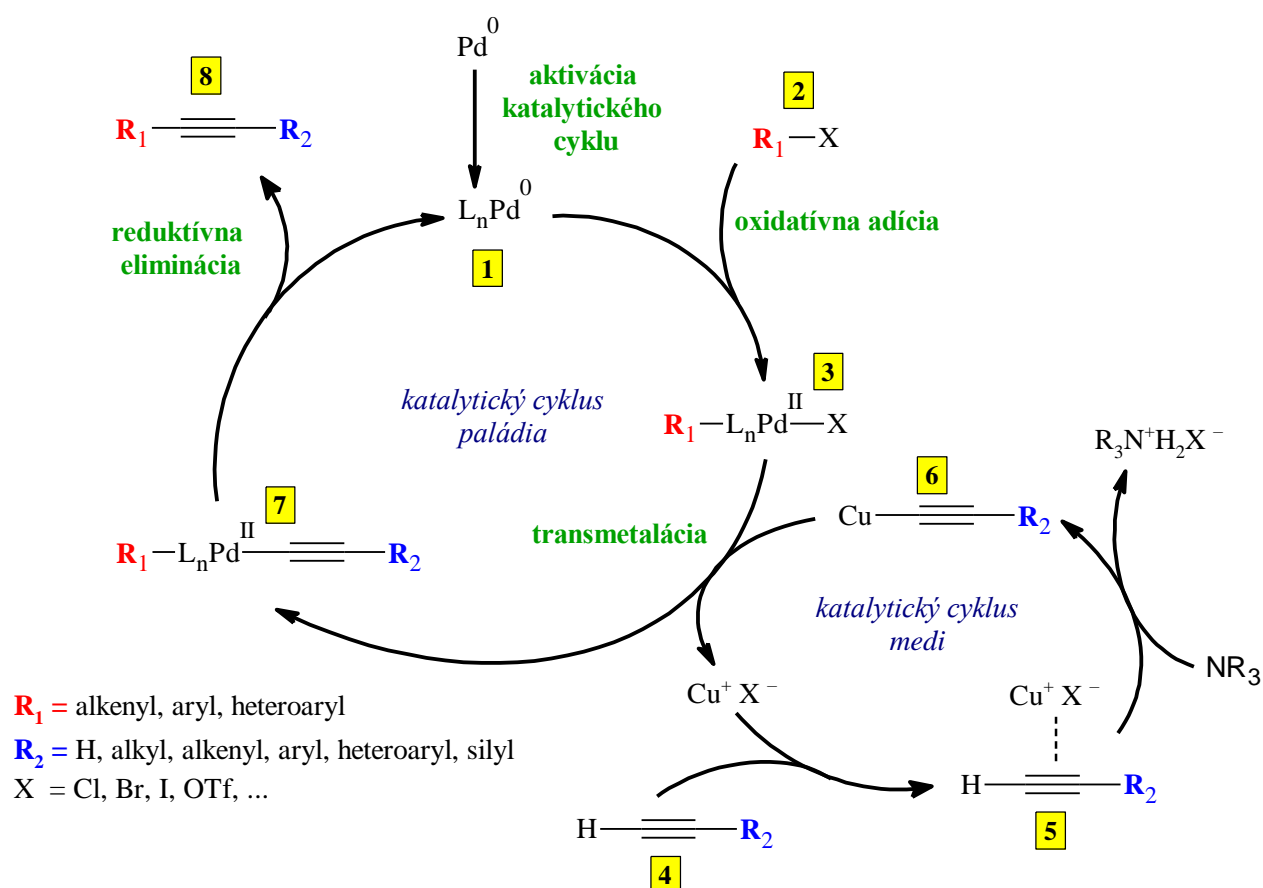
2.2.2 Syntetické prístupy prípravy 1,2-diketónov

Pre syntézu 1,2-diketónov môže byť zvolených niekoľko alternatívnych prístupov:

- 1) zavedenie trojitej väzby cross-couplingom a jej oxidácia (prístup I)
- 2) nukleofilná adícia na Weinrebov amid (prístup II)
- 3) benzoínová kondenzácia (prístup III).

2.2.2.1 Sonogashirov coupling

Sonogashirova reakcia [73] je významným nástrojom pre tvorbu väzby medzi uhlíkmi s sp^2 a sp hybridizáciou. Jedná sa o paládium katalyzovanú reakciu, ktorá prebieha v prítomnosti (alebo aj neprítomnosti [74]) kokatalyzátoru - meďnej soli. Jej prostredníctvom možno získať aryl-alkíny, heteroaryl-alkíny a konjugované eníny. Pri použití meďných soli je nutné zabezpečiť suché a inertné prostredie, aby sa predišlo vzniku alkínového homocouplingu [75]. Reakcia potom prebieha za prítomnosti báze (typicky sa jedná o amín) mechanizmom dvoch katalytických cyklov – paládia a meď (obr. 11) [76].



Obr. 11 Mechanizmus Sonogashira couplingu [73; 76]

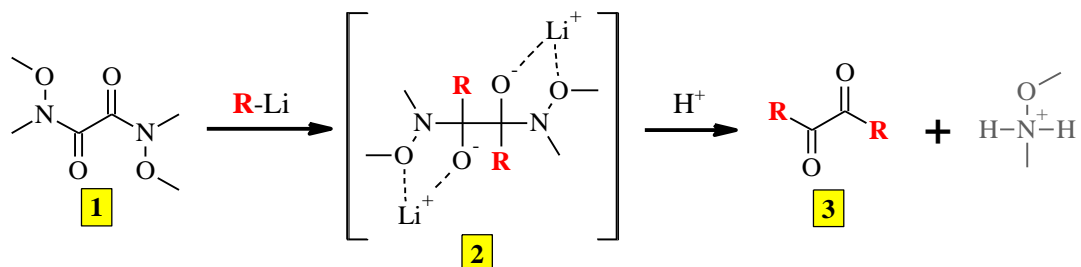
Zahájenie katalytického cyklu paládia prebieha koordináciou ligandu na paládium zaujímajúce formálny oxidačný stav (0) za vzniku komplexu **1**. Oxidatívnou adíciou dochádza ku koordinácii katalyzátoru s molekulou **2** za tvorby organopaládnateho komplexu **3** prerušením väzby C-X a naviazaním R₁ a atómu halogénu paládium, ktoré mení svoj oxidačný stav na Pd(II) [76].

Katalytický cyklus medi nie je úplne objasnený [77]. Predpokladá sa vznik π -alkínového komplexu **5** z molekuly terminálneho alkínu **4** čo má za následok zvýšenie kyslosti vodíku alkínu. V bázičkom prostredí potom pravdepodobne dochádza k deprotonácii a vzniknutý acetylid meďný **6** môže vstúpiť do transmetalácie reakcie s komplexom **3** z prvého katalytického cyklu. alkynylový anión nahrádza halid a regeneruje kokatalyzátor – meďnú soľ. Vzniká nový komplex **7**, z ktorého reduktívnou elimináciou vznikne požadovaný alkín **8**, katalyzátor sa obnoví do pôvodného stavu **1** a môže vstúpiť do ďalšieho cyklu [73; 76].

2.2.2.2 Weinrebova syntéza diketónov

Priama syntéza ketónov je možná prostredníctvom reakcie derivátu karboxylovej kyseliny s organokovovým činidlom, vyskytuje sa tu ale problém vysokej reaktivity intermediátov voči organokovovej zlúčenine, ktorá vedie k vedľajším reakciám a vzniku až terciárnych alkoholov. Nahm a Weinreb (1981) preukázali, že uplatnenie prístupu cez *N*-metoxy-*N*-metylamid (Weinrebov amid) zamedzuje vzniku terciárneho alkoholu a reakcia môže prebiehať za miernejších podmienok [78].

V prvom kroku je nutná príprava *N,N'*-dimetoxý-*N,N*-dimetyléndiamidu. Sibi a kol. (1995) preukázali uplatniteľnosť organolítneho činidla, ktoré, na rozdiel od Grignardovho činidla, zabezpečilo vysoké výtťažky (75 % pri použití fenyllítia v THF, -54 °C) [79]. Reakcia prebieha podľa mechanizmu zobrazeného na obrázku 12. Pôsobením nukleofilného činidla R-Li na Weinrebov amid **1** vzniká stabilný medziprodukt **2** bis-chelátového typu. Spracovanie reakčnej zmesi poskytne produkt **3** [78; 79].

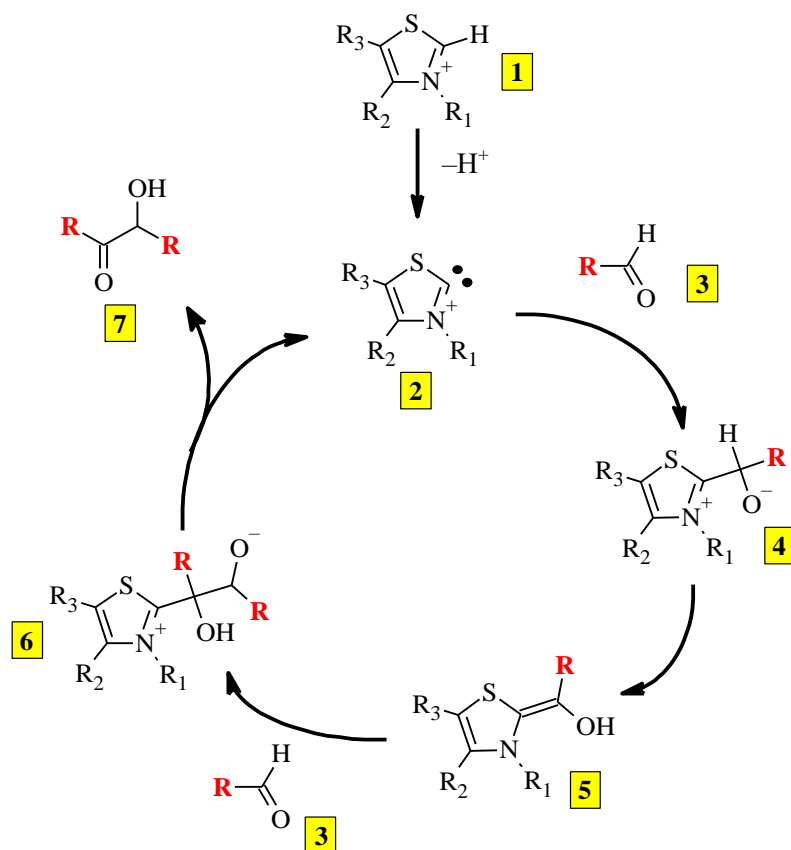


Obr. 12 Mechanizmus prípravy 1,2-diketónov prostredníctvom Weinrebovho amidu [78; 79]

2.2.2.3 Benzoínová kondenzácia

Alternatívou prípravy 1,2-diketónov je benzoínová kondenzácia, reakcia prebiehajúca medzi dvomi molekulami aldehydu za katalýzy nukleofilom. Lapworthom predstavené a tradične používané kyanidové soli [80], môžu byť v role katalyzátoru nahradené thiazóliovými soľami (Breslow a kol., 1958) [81].

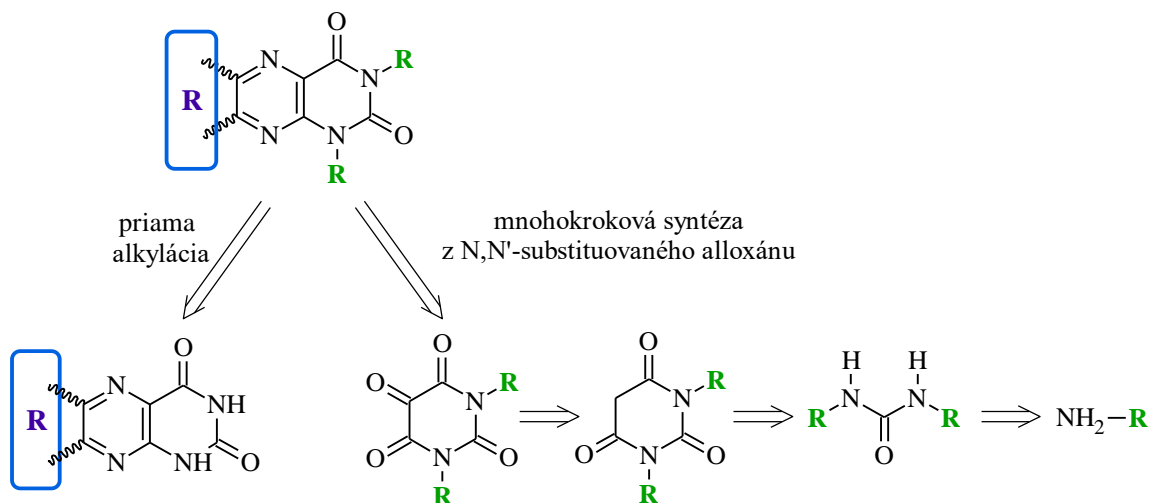
Mechanizmus reakcie podľa Breslowa (obr. 13) zahŕňa vznik aktívneho karbenu, thiazolín-2-ylidenu **2**, vznikajúceho *in situ* deprotonáciou thiazóliovej soli **1**. Nukleofil **2** reaguje s karbonylovou skupinou aldehydu **3** za vzniku aduktu thiazóliovej soli **4**. Deprotonáciou a reprotonáciou vzniknutý medziprodukt **5** reaguje s druhou aldehydovou skupinou za vzniku medziproduktu **6**. Z molekuly **6** je odštiepená acyloínová štruktúra, α -hydroxoketón **7**, a karbénový katalyzátor je regenerovaný [82]. Požadovaný 1,2-diketón sa nakoniec získa oxidáciou.



Obr. 13 Mechanizmus benzoínovej kondenzácie podľa Breslowa [81; 82]

2.3 N,N'-alkylácia flavínových derivátov

Veľkou limitáciou NH-nesubstituovaných flavínov je ich nízka rozpustnosť v bežných organických rozpúšťadlách, a teda aj zlá spracovateľnosť. Toto je spôsobené existenciou silných intermolekulárných vodíkových interakcií, ktorým je možné zamedziť zavedením alkylových substituentov na atómy dusíku *N1* a *N3* alloxazínového dilaktámu. Sekundárnym aspektom alkylácie týchto väzbových miest je zamedzenie vzniku alloxazínového tautoméru prenosom protónu, ktorý bol preukázaný existenciou dvoch chromofórov pri skúmaní optických vlastností NH nesubstituovaných flavínov [41].

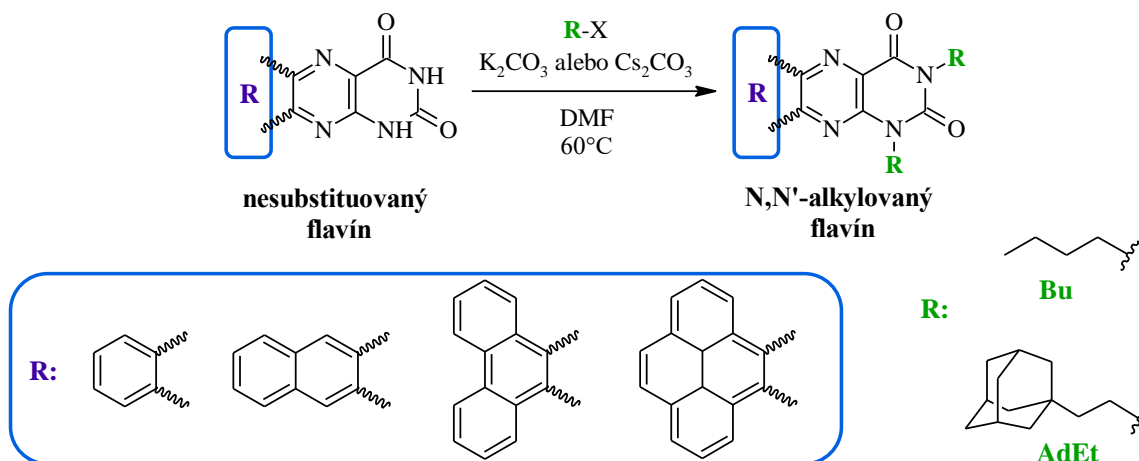


Obr. 14 Retrosyntetická analýza prípravy N,N'-substituovaných flavínov [43]

Pre prípravu N,N'-substituovanej dilaktámovej štruktúry u flavínov možno uvažovať dva prístupy (obr. 14). Prvý prístup vychádza z prípravy modifikovaného alloxánu a jeho následnej kondenzácie s odpovedajúcim 1,2-diamínom. Tento postup poskytuje mimo prípravy symetrických N,N'-substituovaných flavínov variantu prípravy monosubstituovaných, či nesymetrických N,N'-alkylovaných derivátov. Druhý, z pohľadu počtu syntetických krokov, jednoduchší prístup vyžaduje priamu alkyláciu NH-nesubstituovaného dilaktámu a poskytuje symetricky substituované flavíny [43].

Na priebeh N-alkylačnej reakcie majú vplyv reakčné podmienky. Zatiaľ čo výber rozpúšťadla a teplota, pri ktorej reakcia prebieha, ovplyvnia rozpustnosť nesubstituovanej molekuly, typ báze má efekt na tvorbu aniónu. Medzi bežne používané báze patrí uhličitan draselný [83; 84] a hydrid sodný [85]. Uhličitan cézny je ďalšou alternatívou. Vďaka ľahkej polarizovateľnosti a malej hustote náboja mäkkého katiónu Cs⁺ dosahuje lepšiu rozpustnosť v alkoholoch, DMF a dietyléri [86; 87]. Ako alkylačné činidlo sa najčastejšie používajú príslušné alkylbromidy, jodidy alebo tosyláty [42; 85; 87].

Richtár, Ivanová a kol., (2021) [42] predstavili portfólio nových N,N'-alkylovaných flavínov pripravených priamou alkyláciou. Z dôvodu logickej súslednosti zväčšujúcej sa efektívnej konjugácie boli pre výskum zvolené deriváty s kondenzovaným aromatickým systémom (obr. 15). Po zavedení lineárnych butylových a objemných 2-(adamantán-1-yl)etylových postranných reťazcov na dilaktámové atómy dusíku N1 a N3 bol študovaný vplyv substituentov na vlastnosti materiálov.



Obr. 15 Priama alkylácia nesubstituovaných kondenzovaných flavínových derivátov do polôh N1 a N3 butylovými (**Bu**) a 2-(adamantán-1-yl)etylovými (**AdEt**) substituentmi [42]

3 EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

3.1 Všeobecné informácie k vykonaným experimentom

Pre vykonanie experimentov boli použité komerčne dostupné látky a rozpúšťadlá v stave, v akom boli dodané od výrobcov Sigma-Aldrich, Fluorochem, PENTA, Lach-Ner, Fisher-Scientific, Fluorochem a Provisco, pokiaľ nie je uvedené inak. Pre reakčné procesy citlivé na vlhkosť boli použité banky opatrené sklenenými zátkami alebo teflonovým/gumeným septom sušené niekoľkonásobnou evakuáciou a saturáciou argónom za zahrievania teplovzdušnou pištoľou a následne naplnené inertnou atmosférou argónu. Chemické látky citlivé na vlhkosť a kyslík boli prenášané prostredníctvom injekčnej striekačky. U svetlocitlivých reakcií bolo laboratórne sklo kryté hliníkovou fóliou. Pre sušenie organických roztokov bol použitý bezvodý síran sodný (Na_2SO_4) a rozpúšťadlá boli odstraňované nízkotlakou destiláciou na rotačnej odparke Heidolph Hei-VAP Precision (Heidolph, Schwabach, Nemecko).

Tenkovrstvová chromatografia (TLC) bola vykonávaná na doštičkách Supelco 60 TLC plates (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) s 254 nm fluorescentným indikátorom. Škvryny boli pozorované pod UV svetlom o vlnových dĺžkach 254 nm alebo 354 nm. Pre stĺpcovú chromatografiu bol používaný ako stacionárna fáza Silikagél 60 Å (220–440 mesh).

Hmotnostné spektrá splyniteľných látok pri podmienkach GC-MS analýzy boli získané s použitím prístroja Thermo Scientific ITQ 700™ GC/MS analyser (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) s elektrónovou ionizáciou v pozitívnom móde (EI+) a iónovou pascou ako analyzátorom iónov. ^1H a ^{13}C spektrá nukleárnej magnetickej rezonančnej spektroskopie (NMR) boli merané prístrojom Bruker Avance III 500 MHz (Bruker, Billerica, MA, USA) s pracovnou frekvenciou 500 MHz a 126 MHz pri teplote 30 °C v d-chloroforme (CDCl_3). Chemický posun δ je uvádzaný v jednotkách [ppm] vzťahujúci sa na referenčný signál CDCl_3 . Interakčná konštanta J je uvádzaná v jednotkách [Hz]. Jednotlivé interakcie sú uvádzané takto: s – singlet, bs – široký singlet, d – dublet, dd – dublet dubletu, dm – dublet multipletu, t – triplet, tdd – dublet tripletu dubletu, ddd – dublet dubletu dubletu, m – multiplet, dm – dublet multipletu. Body topenia boli stanovené na nekalibrovanom Koflerovom bloku vybavenom mikroskopom Nagma PHMK 05 (Nagma, Drážďany, Nemecko). Termogravimetrická analýza (TGA) bola vykonaná s použitím analyzér TGA Q50 instrument (TA Instruments, New Castle, DE, USA) s použitím dusíku ako nosného plynu. Optické merania boli vykonané pre roztoky (chloroform; $c = 10; 15; 20; 25 \mu\text{M}$) v kremenných kyvetách s optickou dráhou 10 mm. UV-VIS absorpčná spektroskopia bola meraná na prístroji Lambda1050 UV/Vis/NIR spectrometer (PerkinElmer, Waltham, MA, USA). Fluorescenčné spektrá boli získané fluorimetrom PTI QuantaMaster 40 Spectrofluorometer (Photon Technology International, Edison, NJ, USA).

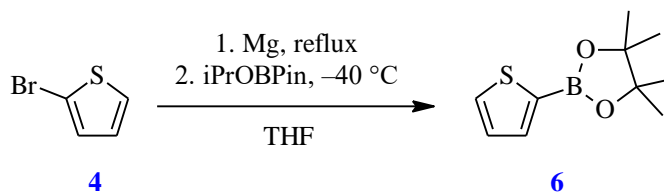
Pre vyhodnotenie nameraných dát bol použitý softvér OriginLab a Microsoft Excel 365, MestReNova (NMR spektrá) a Thermo Scientific Xcalibur™ software (hmotnostné spektrá). Ako textový editor bol použitý Microsoft Word 365 a reakčné schémy boli vytvorené prostredníctvom ACD/ChemSketch.

3.2 Zoznam použitých chemikálií

1-(2-brómetyl)adamantán; 98%; Provisco CS, s. r. o.
1,2-dichlóretán; 99,8%; bezvodý; Sigma-Aldrich, s. r. o.
1,4-dibrómbenzén (**5**); 98%; Sigma-Aldrich, s. r. o.
1,4-dioxán; $\geq 99,5\%$; p. a.; PENTA, s. r. o.
1-brómbután; 99%; Sigma-Aldrich, s. r. o.
2-brómthiofén (**4**); 96%; Sigma-Aldrich, s. r. o.
2-izopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolán (iPrOBPin); 98%; Fluorochem Ltd.
3-etyl-5-(hydroxyetyl)-4-metylthiazóliumbromid; $\geq 98\%$; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Acetón; p. a.; 99%; PENTA, s. r. o.
Aktívne uhlie; SILCARBON prášok; Lach-Ner, s. r. o.
Dichlórmétán (CH_2Cl_2); p. a.; 99,8%; PENTA, s. r. o.
Etanol; 99%; p.a.; PENTA, s. r. o.
Etylester kyseliny octovej (etylacetát); p. a.; 99%; PENTA, s. r. o.
Fenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10*H*,12*H*)-dión (materiál získaný od JR, 95% podľa ^1H NMR) (**21**)
Fluorid strieborný (AgF); 99%; Fluorochem Ltd.
Horčík (Mg); $\geq 99,5\%$; hobliny; *purum for Grignard reactions*; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Hydrogénuhličitan sodný (NaHCO_3); p. a.; Lach-Ner, s. r. o.
Chloroform, stabilizovaný etanolom; $\geq 99\%$; Fisher Scientific, s. r. o.
Chloroform; 99,8%; p. a.; PENTA, s. r. o.
Chloroform-d (CDCl_3); $\geq 99,8\%$; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Jód; $\geq 99,8\%$; Sigma-Aldrich; s. r. o.
Jodid meďný (CuI); 98%; Sigma Aldrich, s. r. o.
Kyselina chlorovodíková (HCl); p. a.; 35%; PENTA, s. r. o.
Metyl-*terc*-butyléter (MTBE); p. a.; 99,5%; Fisher Scientific, s. r. o.
N,N-dimetylformamid (DMF); 99,8%; bezvodý; Sigma-Aldrich, s. r. o.
N,O-dimetyl hydroxylamín hydrochlorid (**12**); 98%; Fluorochem Ltd.
N-brómsukcinimid (NBS); 99%; Sigma-Aldrich, s. r. o.
n-Butyllítium (*n*-BuLi); 2,5M roztok v hexáne; Sigma-Aldrich, s. r. o.
n-Heptán (heptán), p.a.; 99%; PENTA, s. r. o.
Octan paládnatý(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$); $\geq 99,9\%$; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Oxalychlorid (**13**); 98%; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Petroléter; 40–65; p. a.; PENTA, s. r. o.
Pyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10*H*,12*H*)-dión (materiál získaný od JR, 95% podľa ^1H NMR) (**22**)
Silikagel; 60 Å; 220–440 mesh; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Síran sodný, (Na_2SO_4); p. a.; bezvodý; PENTA, s. r. o.
Tetrahydrofurán (THF); $\geq 99,9\%$; bezvodý; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Tetrahydrofurán (THF); HPLC; Lach-Ner, s. r. o.
Tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$); 98%; Fluorochem Ltd.
Toluén; 99%; p. a.; PENTA; s. r. o.
Trietylamín (TEA); čistý; 99%; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Trifenylfosfín (PPh_3); 99%; Fluorochem Ltd.
Trichlorid fosforylu (POCl_3); 99%; Sigma-Aldrich, s. r. o.
(Triizopropylsilyl)acetylén (TIPSA); 98%; Fluorochem Ltd.
Tris(4-metoxifenyl)fosfín ((4-MeOPh) $_3\text{P}$); 95%; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Tris(dibenzylidénacetón)dipaládium(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$); $\geq 99,9\%$; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Uhličitan cézny (Cs_2CO_3); 99%; Fluorochem Ltd.
Uhličitan draselný (K_2CO_3); 99,99%; bezvodý; Sigma-Aldrich, s. r. o.
Uhličitan sodný (Na_2CO_3); p. a.; bezvodý; Lachema, s. r. o.

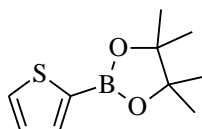
3.3 Príprava brómovaného heteroaromatického prekursoru

3.3.1 Syntéza thiofénpinakolboronátu (6)



Do suchej banky bol pridaný horčík (1,79 g; 1,2 ekv.; 73,6 mmol), suchý tetrahydrofurán (THF) (5 ml) a malý kryštál jódu. Zmes bola zahrievaná k refluxu. Do druhej suchej banky bola pridaná látka **4** (10,0 g; 1,0 ekv.; 61,3 mmol), ktorá bola následne nariedená THF (10 ml) a po kvapkách pridaná do prvej banky. Po 10 min bola reakčná zmes kvantitatívne prenesená prostredníctvom injekčnej striekačky do prázdnej suchej banky. Zmes bola schladená na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 10 min bol cez septum po kvapkách pridaný 2-izopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolán (iPrOBPin) (13,5 ml; 1,2 ekv.; 73,6 mmol). Zmes bola miešaná po dobu 18 hod. Reakcia bola zastavená prídavkom kyseliny chlorovodíkovej (HCl) (20 ml; 5%; aq.). Organická fáza bola separovaná a vodná fáza bola extrahovaná dichlórmetánom ($3 \times 30\text{ ml}$). Spojené organické fáze boli vysušené pomocou bezvodého síranu sodného (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo bolo odstránené vakuovou rotačnou odparkou. Surový produkt bol rozpustený v chloroforme (saturovaný roztok) a za horúca bol prikvapkávaný heptán do objavenia sa prvých kryštálov. Roztok bol ponechaný cez noc v mrazničke. Pevný podiel bol odfiltrovaný a výtťažok prvej rekryštalizácie činil 6,1 g. Rekryštalizácia bola opakovaná druhýkrát za uvedeného postupu s výtťažkom 3,8 g. Pevný produkt **6** (9,9 g; 77 %) mal žltobielu farbu.

Thiofénpinakolboronát (6)



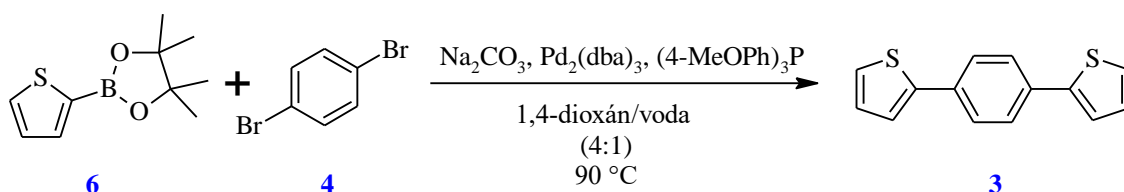
Molekulový vzorec: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BO}_2\text{S}$
Molekulová hmotnosť: $210,10\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,66 (dd; $J = 3,4; 1,0\text{ Hz}$; 1H); 7,63 (dd; $J = 4,6; 1,0\text{ Hz}$; 1H); 7,19 (dd; $J = 4,7; 3,5\text{ Hz}$; 1H); 1,35 (s; 12H).

MS (EI+)	teoretické $[m/z]$:	210,09
	experimentálne $[m/z]$:	210,02.

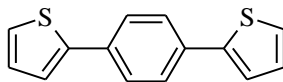
Bod topenia: $63\text{--}65\text{ }^{\circ}\text{C}$ (lit. $65\text{--}70\text{ }^{\circ}\text{C}$) [88].

3.3.2 Syntéza 2,2'-(1,4-fenylén)dithiofénu (3)



V banke bola rozpustená látka **6** (5,71 g; 1,0 ekv.; 27,2 mmol) v 1,4-dioxáne (40 ml). Následne bol pridaný dibrómbenzén **4** (2,89 g; 0,45 ekv.; 12,2 mmol), uhličitan sodný (Na_2CO_3) (8,64 g; 3,0 ekv.; 81,5 mmol) a destilovaná voda (10 ml) a reakčná zmes bola za miešania degasovaná argónom. Potom bol pridaný katalyzátor tris(dibenzylidénacetón)dipaládium $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (490 mg; 0,02 ekv.; 0,5 mmol) a ligand tris(4-metoxifenyl)fosfín $(4\text{-MeOPh})_3\text{P}$ (480 mg; 0,05 ekv.; 1,4 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 20 hodín pri 90°C . Do reakčnej zmesi bola pridaná HCl (100 ml; 5%; aq.) a zmes bola miešaná 30 min. Organická fáza bola separovaná a vodná fáza bola extrahovaná etylacetátom (3×30 ml). Spojené organické fázy boli extrahované soľankou (2×30 ml), vysušené bezvodým Na_2SO_4 a miešané s malým prídavkom aktívneho uhlia. Pevný podiel bol odfiltrovaný a z filtrátu bolo rozpúšťadlo odstránené vákuovou rotačnou odparkou. Surový produkt bol rozpustený v chloroforme (sat. roztok) a za horúca bol prikvapkávaný metyl-*tert*-butyléter (MTBE) do objavenia sa prvých kryštálov. Roztok bol ponechaný cez noc v mrazničke. Pevný podiel bol odfiltrovaný a výtlačok rekryštalizácie činil 1,81 g. Odparený filtrát bol čistený stĺpcovou stĺpcovou chromatografiou (heptán) na silikagéli ako stacionárnej fáze za zisku 620 mg produktu. Získaný pevný produkt **3** bol zlatej farby (2,43 g; 82 %).

2,2'-(1,4-fenylén)dithiofén (3)



Molekulový vzorec: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{S}_2$

Molekulová hmotnosť: $242,36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0,3 (heptán, UV 254 nm – modro-fialová farba; 364 nm - modrá farba).

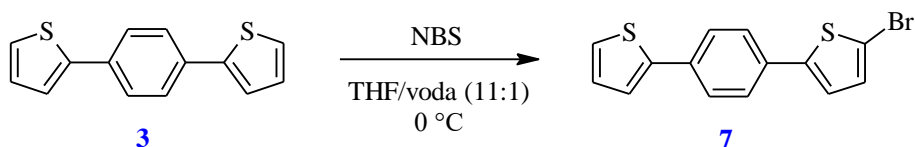
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7,63 (s; 4H); 7,34 (dd; $J = 3,6; 1,2$ Hz; 2H); 7,29 (dd; $J = 5,1; 1,1$ Hz; 2H); 7,10 (dd; $J = 5,1; 3,6$ Hz; 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ 144,1; 133,7; 128,2; 126,5; 125,0; 123,2.

MS (EI+)	teoretické $[m/z]$:	242,02
	experimentálne $[m/z]$:	242,00.

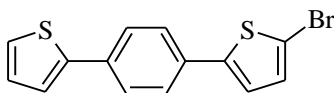
Bod topenia: $210,4\text{--}212,7^\circ\text{C}$ (lit. 210°C [89]).

3.3.3 Syntéza 2-bróm-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (7)



Látka **3** (410 mg; 1,0 ekv.; 1,7 mmol) bola rozpustená v zmesi THF (22 ml) a vody (2 ml). Roztok bol miešaný a degasovaný argónom 20 min a ochladený v ľadovom kúpeli na teplotu 0 °C. Následne bol pridaný N-brómsukcinimid (NBS) (320 mg; 1,05 ekv.; 1,8 mmol). Po dvoch hodinách bola reakcia zastavená prídavkom HCl (100 ml; 10%; aq.). Organická fáza bola separovaná a vodná fáza bola extrahovaná etylacetátom (3 × 30 ml). Spojené organické fázy boli premyté soľankou (2 × 30 ml) a vysušené bezvodým Na₂SO₄. Produkt bol izolovaný odparením rozpúšťadiel. Pevný podiel bol odfiltrovaný a z filtrátu bolo rozpúšťadlo odstránené vákuovou rotačnou odparkou. Surový produkt bol čistený stĺpcovou chromatografiou (heptán) na silikagéli ako stacionárnej fáze. Získaný pevný produkt **7** mal žltobielu farbu (420 mg; 77 %).

2-bromo-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén (**7**)



Molekulový vzorec: C₁₄H₉BrS₂

Molekulová hmotnosť: 321,26 g·mol⁻¹

Rf: 0,36 (heptán, UV 254 nm – sivá farba; 364 nm - modrá farba).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,62 (d; *J* = 8,4 Hz; 2H); 7,52 (d; *J* = 7,8 Hz; 2H); 7,34 (dd; *J* = 3,7; 1,1 Hz; 1H); 7,30 (d; *J* = 5,1 Hz; 1H); 7,11–7,08 (m; 1H); 7,07 (d; *J* = 3,9 Hz; 1H); 7,04 (d; *J* = 3,9 Hz; 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 145,5; 143,8; 134,1; 132,8; 131,1; 128,3; 126,5; 126,1; 125,3; 123,4; 123,4; 111,7.

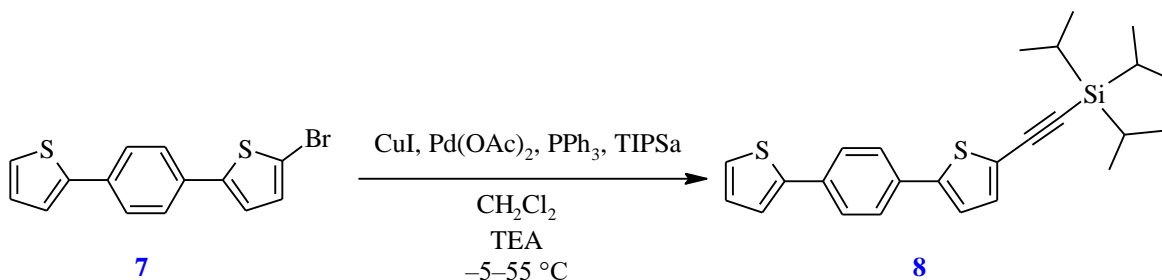
MS (EI+)	teoretické [<i>m/z</i>]:	319,93
	experimentálne [<i>m/z</i>]:	319,90.

Bod topenia: 218,6–222,4 °C.

3.4 Metódy prípravy 1,2-dikarbonylového prekursoru

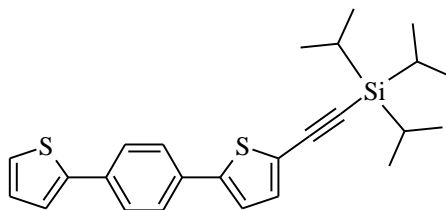
3.4.1 Prístup I

3.4.1.1 Syntéza 2-(triizopropylsilyletinyl)-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (8)



Látka **7** (280 mg; 1,0 ekv.; 0,87 mmol) bola rozpustená v zmesi dichlórmetánu (7,5 ml) a trietylaminu (TEA) (7,5 ml). Reakčná zmes bola schladená na teplotu $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a miešaná po dobu 20 min. Následne boli pridané jodid meďný (CuI) (5 mg; 0,03 ekv.; 0,026 mmol), katalyzátor octan paládnatý (Pd(OAc)₂) (10 mg; 0,05 ekv.; 0,044 mmol) a ligand trifenyľfosfín (PPh₃) (21 mg; 0,09 ekv.; 0,078 mmol). Reakčná zmes bola 30 min degasovaná argónom. Potom bol pridaný triisopropylsilylacetylén (TIPSA) (320 mg; 2,0 ekv.; 1,7 mmol) a reakčná zmes bola miešaná 18 hodín pri teplote $55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakcia bola zastavená pridaním HCl (30 ml; 10%; aq.). Organická fáza bola separovaná, premytá soľankou (3× 30 ml) a vysušená bezvodým Na₂SO₄. Pevný podiel bol odfiltrovaný, odparením rozpúšťadla bol získaný surový pevný produkt žltohnedej farby. Surový produkt bol čistený stĺpcovou chromatografiou (heptán) na silikagéli ako stacionárnej fáze. Získaný pevný produkt **8** (257 mg; 70 %) mal svetlozelenú farbu.

2-(triisopropylsilyletinyl)-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén (**8**)



Molekulový vzorec: C₂₅H₃₀S₂Si
Molekulová hmotnosť: 422,72 g·mol⁻¹

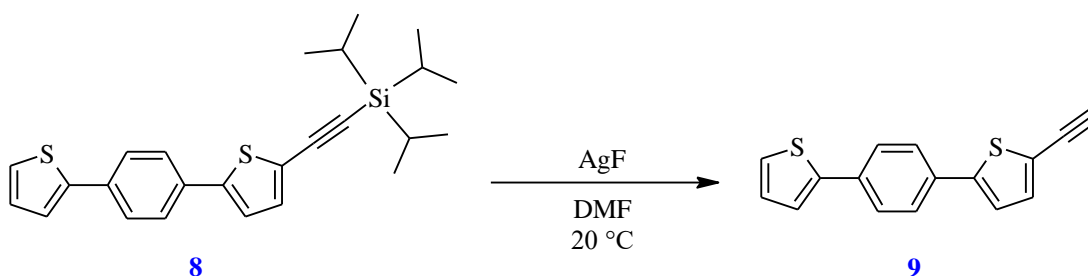
Rf: 0,1 (heptán, UV 364; modrá farba).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.62 (d; $J = 7,6\text{ Hz}$; 2H); 7.57 (d; $J = 7,8\text{ Hz}$; 2H); 7.34 (d; $J = 3,6\text{ Hz}$; 1H); 7.31–7.28 (m; 1H); 7.20 (d; $J = 3,8\text{ Hz}$; 1H); 7.18 (d; $J = 3,9\text{ Hz}$; 1H); 7.11–7.08 (m; 1H); 1.21–1.09 (m; 21H).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 145,1; 143,9; 134,1; 133,6; 132,9; 128,3; 126,5; 126,4; 125,2; 123,4; 123,2; 122,9; 99,7; 96,7; 18,8; 11,5.

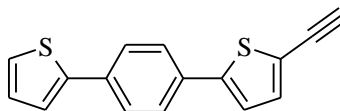
Bod topenia: 134,2–154,7 $^{\circ}\text{C}$.

3.4.1.2 Syntéza 2-etinyl-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (9)



Látka **8** (50 mg; 1,0 ekv.; 0,16 mmol) bola rozpustená v N,N-dimetylformamide (DMF) (3 ml). Následne bol pridaný fluorid strieborný (AgF) (40 mg; 2 ekv.; 0,31 mmol) a reakčná zmes bola miešaná 72 hodín. Reakcia bola zastavená pridaním HCl (10 ml; 1 M; aq.) a zmes bola miešaná 10 min. Pevný podiel bol odfiltrovaný, filtrát bol extrahovaný vodou (20 ml) a dichlórmetánom (20 ml). Organická fáza bola extrahovaná vodou (2 × 20 ml), soľankou (20 ml) a vysušená bezvodým Na₂SO₄. Pevný podiel bol odfiltrovaný a z filtrátu boli odparené rozpúšťadlá. Surový produkt bol čistený stĺpcovou chromatografiou (heptán) na silikagéli ako stacionárnej fáze. Izolovaný pevný produkt **9** bol žltá-hnedej farby (40 mg; 96 %).

2-etinyl-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén (9)



Molekulový vzorec: C₁₆H₁₀S₂
Molekulová hmotnosť: 266,38 g·mol⁻¹

Rf: 0,2 (heptán, UV 364; modrá farba).

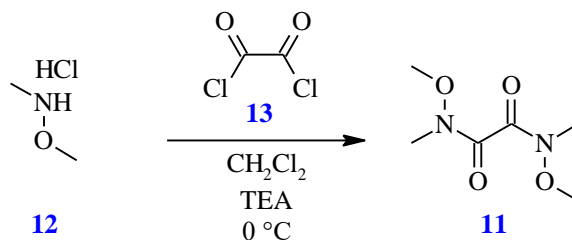
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,64–7,61 (m; 2H); 7,60–7,56 (m; 2H); 7,35 (dd; *J* = 3,6; 1,2 Hz; 1H); 7,30 (dd; *J* = 5,1; 1,1 Hz; 1H); 7,25 (d; *J* = 3,8 Hz; 1H); 7,19 (d; *J* = 3,8 Hz; 1H); 7,10 (dd; *J* = 5,1; 3,6 Hz; 1H); 3,41 (s; 1H).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 145,8; 143,8; 134,4; 134,3; 132,7; 128,3; 126,5; 126,5; 125,3; 123,5; 122,9; 121,3; 82,2.

Bod topenia: 153,9–155,8 °C.

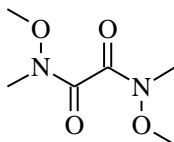
3.4.2 Prístup II

3.4.2.1 Syntéza *N,N'*-dimetoxy-*N,N'*-dimetyletándiamidu (11)



Látka **12** (18,5 g; 1,0 ekv.; 190 mmol) bola rozpustená v dichlórmetáne (90 ml) a reakčná zmes bola ochladená na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$. Následne bol pridaný oxalylchlorid **13** (12,0 g; 0,5 ekv.; 94,8 mmol) a po kvapkách trietylamín (53 ml; 2,0 ekv.; 379 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 2 hodiny. Reakcia bola ukončená naliatím reakčnej zmesi na vodu. Organická fáza bola extrahovaná vodou ($2 \times 300\text{ ml}$). Vodná fáza bola extrahovaná dichlórmetánom ($3 \times 100\text{ ml}$). Spojené organické fáze boli odparené. Surový produkt bol rozpustený v dichlórmetáne a premytý chloridom amónnym (sat. aq.). Organická fáza bola extrahovaná vodou (300 ml), premytá soľankou (300 ml) a vysušená prídavkom bezvodého Na_2SO_4 . Pevný podiel bol odfiltrovaný a z filtrátu boli odparené rozpúšťadlá. Surový produkt bol rozpustený v etylacetáte a ponechaný cez noc v mrazničke. Kryštalický podiel bol odfiltrovaný. Izolovaný kryštalický produkt **11** (3,05 g; 9,1 %) bol bielej farby.

N,N'-dimetoxy-*N,N'*-dimetyletándiamid (**11**)



Molekulový vzorec: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$

Molekulová hmotnosť: $176,17\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

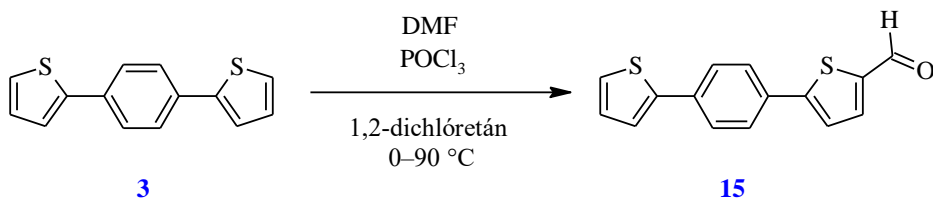
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 3,69 (s; 6H); 3,19 (s; 6H).

MS (EI+)	teoretické $[m/z]$:	176,08
	experimentálne $[m/z]$:	177,09.

Bod topenia: $90,2\text{--}92,6\text{ }^\circ\text{C}$ (lit. $89\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$ [90]).

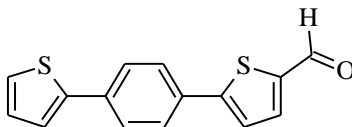
3.4.3 Prístup III

3.4.3.1 Syntéza 5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-karbaldehydu (15)



Látka **3** (210 mg; 1,0 ekv.; 0,87 mmol) bola rozpustená v bezvodom 1,2-dichlóretáne (1 ml) a bezvodom DMF (63 mg; 67 μ l; 1,0 ekv.; 0,87 mmol). Zmes bola za stáleho miešania schladená na teplotu 0 °C a trichlorid fosforylu (POCl_3) (200 mg; 122 μ l; 1,5 ekv.; 1,3 mmol). Zmes bola miešaná 15 minút, potom bola teplota postupne zvýšená na 90 °C. Po 36 hodinách bola reakcia zastavená naliatím reakčnej zmesi na destilovanú vodu (70 ml) a reaktor bol dôkladne vymytý toluénom (30 ml). Po pridaní lyžičky Na_2CO_3 bola reakcia miešaná 40 minút pri laboratórnej teplote do stabilných bázických podmienok. Vodná fáza bola extrahovaná toluénom (3×30 ml). Spojené organické fáze boli extrahované vodou (3×40 ml), premyté soľankou (1×40 ml) a vysušené prídavkom bezvodého Na_2SO_4 . Pevný podiel bol odfiltrovaný, odparením rozpúšťadla bol získaný surový pevný produkt oranžovo-hnedej farby. Surový produkt bol čistený stĺpcovou chromatografiou (toluén) na silikagéli ako stacionárnej fáze. Získaný pevný produkt **15** (74 mg; 32 %) mal žltú farbu.

5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-karbaldehyd (**15**)



Molekulový vzorec: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{OS}_2$

Molekulová hmotnosť: 270,37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rf: 0,4 (toluén, UV 364; tyrkysová farba).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9,90 (s; 1H); 7,75 (d; $J = 3,9$ Hz; 1H); 7,8 (d; $J = 1,4$ Hz; 4H); 7,42 (d; $J = 3,9$ Hz; 1H); 7,38 (dd; $J = 3,6$; 1,1 Hz; 1H); 7,33 (dd; $J = 5,1$; 1,0 Hz; 1H); 7,11 (dd; $J = 5,1$; 3,6 Hz; 1H).

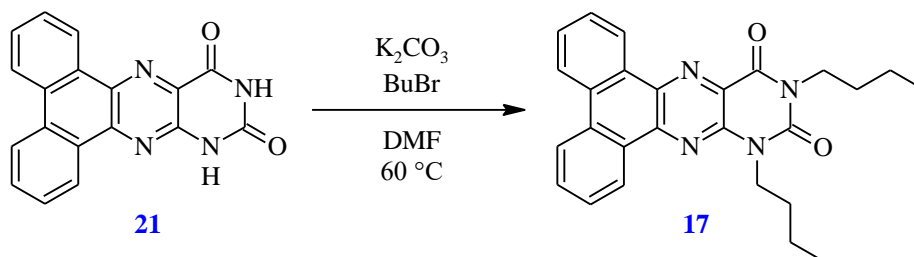
^{13}C NMR (CDCl_3 , 126 MHz): δ 182,8; 153,9; 143,4; 142,6; 137,5; 135,6; 132,1; 128,4; 127,0; 126,6; 125,8; 124,1; 123,9.

MS (EI+)	teoretické $[m/z]$:	270,02
	experimentálne $[m/z]$:	269,97.

Bod topenia: 183,0–186,3.

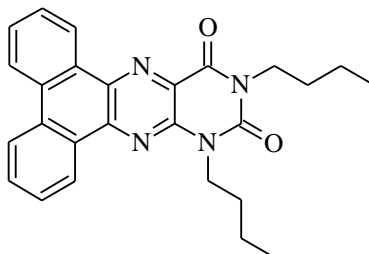
3.5 Syntéza N,N'-substituovaných flavínových derivátov

3.5.1 Syntéza 10,12-dibutylfenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10*H*,12*H*)-diónu (**17**)



Nesubstituovaný flavín **21** (610 mg; 1 ekv.; 1,9 mmol) bol dispergovaný v DMF (20 ml). Potom bol pridaný uhličitan draselný (K_2CO_3) (800 mg; 3 ekv.; 5,8 mmol) a 1-brómbután (BuBr) (800 mg; 3 ekv.; 5,8 mmol). Zmes bola miešaná 65 hodín pri teplote 60 °C. Po uplynutí tejto doby bola reakčná zmes schladená na laboratórnu teplotu a naliata na vodu (250 ml). Pevný podiel bol odfiltrovaný, premytý etanolom (20 ml) a vysušený za zníženého tlaku. Surový produkt bol nasorbovaný na silikagél a prečistený stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán) na silikagéli ako stacionárnej fáze. Izolovaný pevný produkt **17** (274 mg; 33 %) bol žltej farby.

10,12-dibutylfenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10*H*,12*H*)-dión (**17**)



Molekulový vzorec: $C_{26}H_{26}N_4O_2$
Molekulová hmotnosť: 426,51 g·mol⁻¹

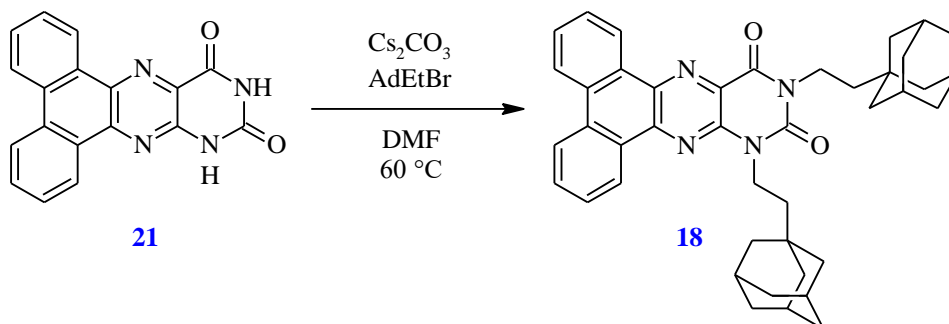
Rf: 0,45 (dichlórmetán UV 364 nm; modrá farba).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 9,48 (dd; $J = 7,7$; 1,2 Hz; 1H); 9,21 (dd; $J = 7,7$; 1,2 Hz; 1H); 8,34 (dd; $J = 7,7$; 1,2 Hz; 1H); 8,28 (dd; $J = 7,7$; 1,2 Hz; 1H); 8,13–8,01 (m; 4H); 4,59–4,54 (m; 2H); 4,27–4,23 (m; 2H); 1,96–1,89 (m; 2H); 1,85–1,78 (m; 2H); 1,65–1,54 (m; 2H); 1,53–1,46 (m; 2H); 1,08 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H); 1,03 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 159,9; 150,5; 145,7; 143,3; 138,1; 133,4; 131,4; 130,6; 129,8; 129,3; 128,6; 128,3; 127,9; 127,0; 126,6; 126,1; 123,2; 122,7; 42,8; 42,5; 30,1; 29,9; 20,4; 14,0; 14,0.

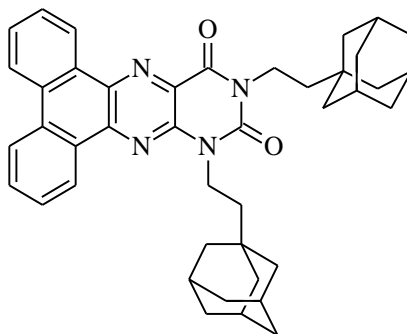
Bod topenia: 197–198 °C.

3.5.2 Syntéza 10,12-bis[2-(adamantán-1-yl)etyl]fenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10H,12H)-diónu (**18**)



Nesubstituovaný flavín **21** (250 mg; 1 ekv.; 0,8 mmol) bol dispergovaný v DMF (10 ml). Potom bol pridaný uhličitan cézny (Cs_2CO_3) (1,23 g; 5 ekv.; 3,8 mmol) a 1-(2-brómetyl)adamantán (AdEtBr) (730 mg; 4 ekv.; 3,0 mmol). Zmes bola miešaná 16 hodín pri teplote $60\text{ }^\circ\text{C}$. Po uplynutí tejto doby bola reakčná zmes schladená na laboratórnu teplotu a naliata na vodu (250 ml). Pevný podiel bol odfiltrovaný, premytý etanolom (20 ml) a vysušený za zníženého tlaku. Surový produkt bol nasorbovaný na silikagél a prečistený stĺpcovou chromatografiou s gradientovou elúciou (petroléter/dichlórmetán; 50/50 \rightarrow 0/100) na silikagéli ako stacionárnej fáze. Prečistený produkt bol varený v metanole a filtráciou bol izolovaný žltý pevný produkt **18** (110 mg; 23 %).

10,12-bis[2-(adamantan-1-yl)etyl]fenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10H,12H)-dión (**18**)



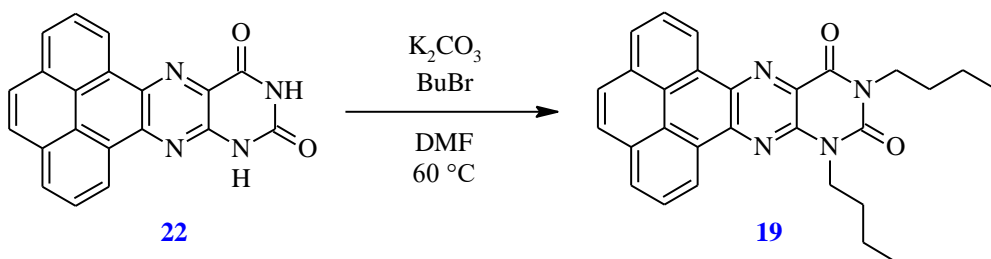
Molekulový vzorec: $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$
Molekulová hmotnosť: $638,84\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

R_f: 0,85 (dichlórmetán UV 364 nm; modrá farba).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 9,53 (d; $J = 7,7\text{ Hz}$; 1H); 9,32 (d; $J = 7,7\text{ Hz}$; 1H); 8,36 (d; $J = 7,7\text{ Hz}$; 1H); 8,30 (d; $J = 7,7\text{ Hz}$; 1H); 8,14–8,05 (m; 4H); 4,66–4,59 (m; 2H); 4,30–4,24 (m; 2H); 2,09 (s; 3H); 2,02 (s; 3H); 1,84–1,62 (m; 24H); 1,60–1,50 (m; 4H).

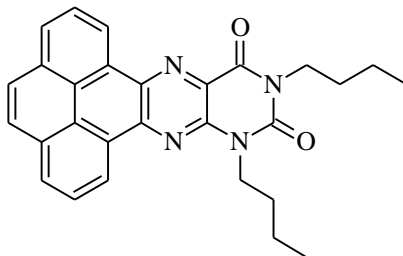
Bod topenia: $>350\text{ }^\circ\text{C}$.

3.5.3 Syntéza 10,12-dibutylpyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10*H*,12*H*)-diónu (**19**)



Nesubstituovaný flavín **22** (500 mg; 1 ekv.; 1,5 mmol) bol dispergovaný v DMF (20 ml). Potom bol pridaný K_2CO_3 (613 mg; 3 ekv.; 4,4 mmol) a 1-brómbután (600 mg; 4 ekv.; 4,4 mmol). Zmes bola miešaná 48 hodín pri teplote 60 °C. Po uplynutí tejto doby bola reakčná zmes schladená na laboratórnu teplotu a naliata na vodu (250 ml). Pevný podiel bol odfiltrovaný, premytý etanolom (20 ml) a vysušený za zníženého tlaku. Surový produkt bol nasorbovaný na silikagél a prečistený stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán) na silikagéli ako stacionárnej fáze. Izolovaný pevný produkt **19** (380 mg; 60 %) bol oranžovo-žltej farby.

10,12-dibutylpyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10*H*,12*H*)-dión (**19**)



Molekulový vzorec: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$
Molekulová hmotnosť: 450,53 g·mol⁻¹

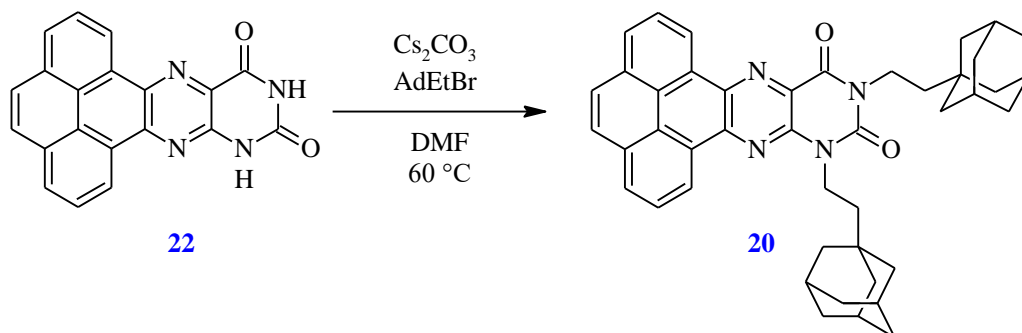
R_f: 0,4 (dichlórmetán UV 364 nm; zelená farba).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 9,30 (dd; $J = 7,9; 1,4$ Hz; 1H); 9,07 (dd; $J = 8,2; 1,4$ Hz; 1H); 8,62 (d; $J = 8,2$ Hz; 1H); 8,58 (dd; $J = 8,2; 1,4$ Hz; 1H); 7,86 (ddd; $J = 8,2; 7,0; 1,4$ Hz; 1H); 7,81–7,72 (m; 3H); 4,59–4,52 (m; 2H); 4,27–4,19 (m; 2H); 1,89 (p; 2H); 1,79 (p; 2H); 1,61–1,44 (m; 4H); 1,06 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H); 1,01 (t; $J = 7,4$ Hz; 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ 159,7; 150,4; 145,7; 144,0; 138,7; 131,3; 131,2; 130,0; 128,4; 128,2; 127,8; 127,7; 127,2; 127,0; 126,9; 126,7; 126,6; 124,8; 124,2; 123,7; 42,7; 42,5; 30,1; 29,9; 20,5; 20,4; 14,0; 14,0.

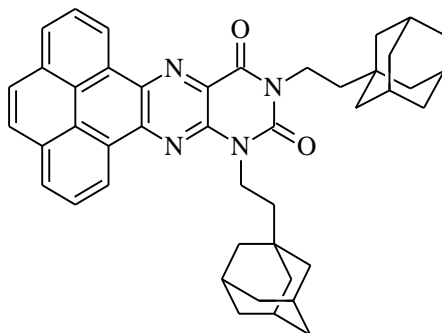
Bod topenia: 240–241 °C.

3.5.4 Syntéza 10,12- bis[2-(adamantán-1-yl)etyl]pyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10*H*,12*H*)-diónu (**20**)



Nesubstituovaný flavín **22** (270 mg; 1 ekv.; 0,8 mmol) bol dispergovaný v DMF (15 ml). Potom bol pridaný Cs_2CO_3 (1,27 g; 5 ekv.; 3,9 mmol) a 1-(2-brómetyl)adamantán (950 mg; 5 ekv.; 4,0 mmol). Zmes bola miešaná 16 hodín pri teplote 60 °C. Po uplynutí tejto doby bola reakčná zmes schladená na laboratórnu teplotu a naliata na vodu (250 ml). Pevný podiel bol odfiltrovaný, premytý etanolom (20 ml) a vysušený za zníženého tlaku. Surový produkt bol nasorbovaný na silikagél a prečistený stĺpcovou chromatografiou (dichlórmetán) na silikagéli ako stacionárnej fáze. Izolovaný pevný produkt **20** (290 mg; 55 %) bol žltej farby.

10,12- bis[2-(adamantan-1-yl)etyl]pyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10*H*,12*H*)-dión (**20**)



Molekulový vzorec: $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_2$

Molekulová hmotnosť: 662,86 g·mol⁻¹

R_f: 0,83 (dichlórmetán UV 364 nm; zelená farba).

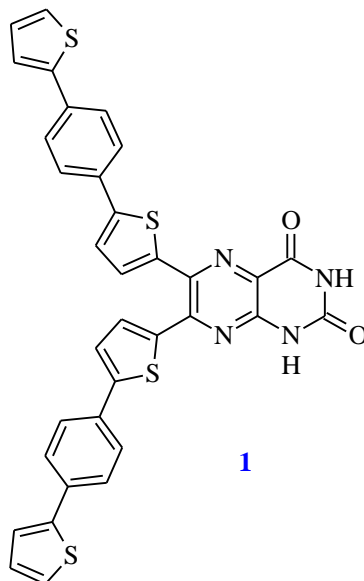
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 9,28 (dd; *J* = 8,1; 1,6 Hz; 1H); 9,01 (dd; *J* = 8,1; 1,6 Hz; 1H); 8,60 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 8,56 (dd; *J* = 8,1; 1,6 Hz; 1H); 7,84 (ddd; *J* = 8,1; 7,0; 1,6 Hz; 1H); 7,81–7,68 (m; 3H); 4,53–4,44 (m; 2H); 4,28–4,17 (m; 2H); 2,06 (t; *J* = 3,2 Hz; 3H); 2,02 (t; *J* = 3,2 Hz; 3H); 1,82–1,66 (m; 24H); 1,62–1,51 (m; 4H).

Bod topenia: >350 °C.

4 VÝSLEDKY A DISKUSIA

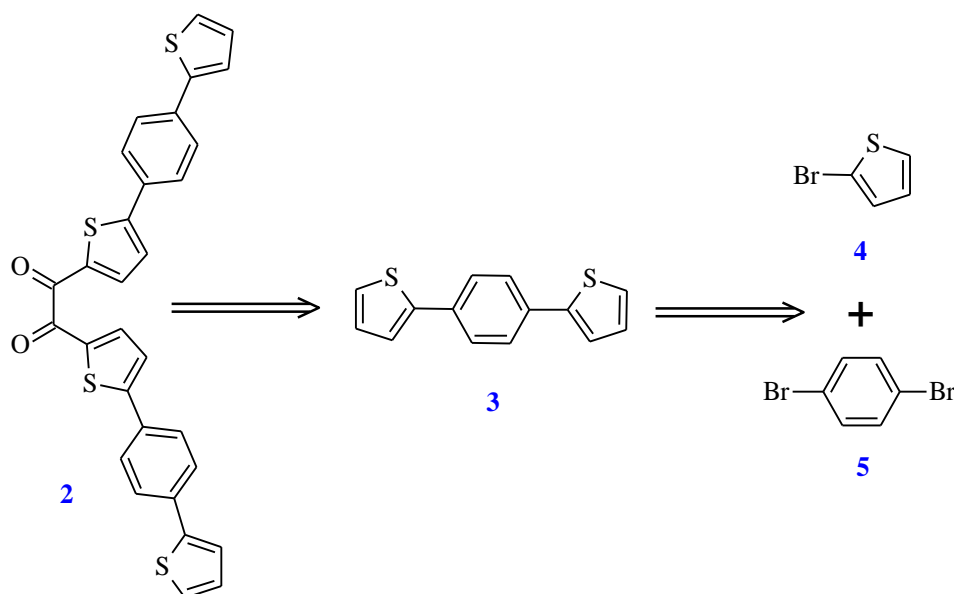
4.1 1,2-dikarbonylový prekurzor pre syntézu nekondenzovaného flavínu

DFT kalkulácie, ktorých výsledky sú uvedené v kapitole 2.1, poskytli model, molekulu **1** (obr. 16) ako cieľový derivát pre pokračovanie výskumu NH-nesubstituovaných nekondenzovaných flavínov.



Obr. 16 Cieľový derivát pre rozšírenie portfólia NH-nesubstituovaných nekondenzovaných flavínov

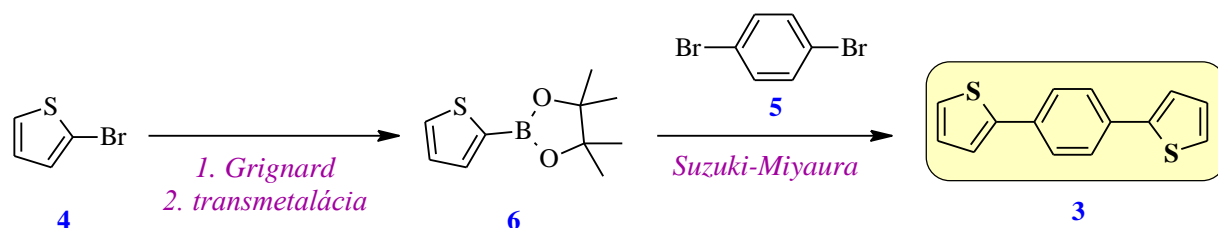
Pre prípravu tohto komplexného donor-akceptor-donorného systému je však nutné vyvinúť účinnú syntetickú cestu vrátane optimalizovania podmienok jednotlivých reakčných krokov. Predložená diplomová práca bola zameraná na prípravu triméru **3**, dithienyl-substituovaného benzénu, a na overenie troch syntetických prístupov prípravy 1,2-diketónu **2** (obr. 17).



Obr. 17 Retrosyntetická analýza prípravy 1,2-diketónu **2**

4.1.1 Príprava kľúčového heteroaromatického prekursoru

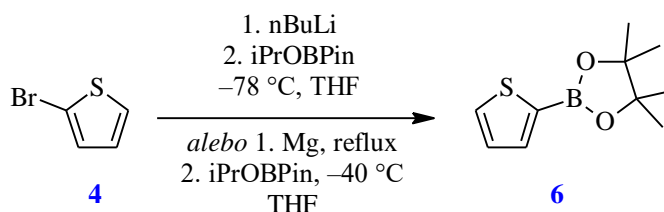
Príprava triméru **3** bola plánovaná s využitím jednoduchších, komerčne dostupných, molekúl 2-brómthiofénu (**4**) a 1,4-dibrómbenzénu (**5**) (obr. 18). Pre vytvorenie C-C väzby bol zvolený Suzuki-Miyaurov coupling. Syntéza vychádza z už publikovanej metódy a poskytuje porovnateľné výsledky [67]. Je zrejmé, že uvedený postup by bol aplikovateľný aj na iné štrukturálne modifikácie trimérových konjugovaných systémov.



Obr. 18 Schéma prípravy triméru **3**

4.1.1.1 Syntéza thiofénpinakolboronátu (**6**)

Prvým krokom syntetickej cesty bola príprava pinakolboronátu **6** syntézou príslušnej organokovovej zlúčeniny z 2-brómthiofénu **4** a následnou transmetalacnou reakciou s 2-izopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolánom (iPrOBPin) (obr. 19).



Obr. 19 Schéma prípravy thiofénpinakolboronátu (**6**)

Tab. 1 Zhrnutie reakcií prípravy látky **6**

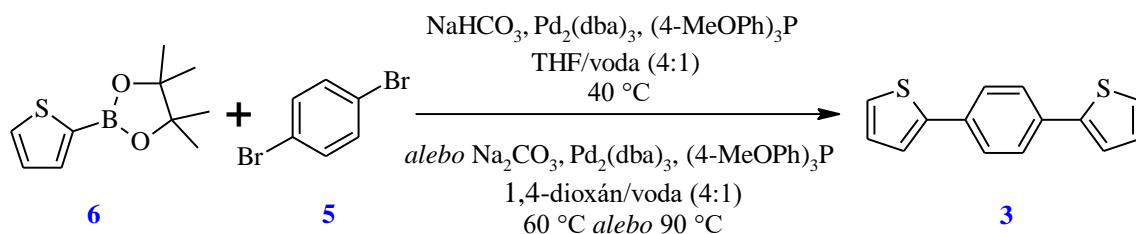
vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	1. 4 (1 ekv.); <i>n</i> -BuLi (1,2 ekv.); THF; $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; 90 min 2. iPrOBPin (1,2 ekv.); THF; $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; 20 hod	71 %
2	1. 4 (1 ekv.); Mg (1,2 ekv.); THF; reflux; 20 min 2. iPrOBPin (1,2 ekv.); THF; $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$; 18 hod	70–77 %

Reakčné podmienky vykonaných reakcií sú zhrnuté v tabuľke 1. Boli preskúmané dva prístupy. Prvý z prístupov zahŕňal prípravu organolitnej zlúčeniny thienyllítia a následnú transmetaláciu (tab. 1, vstup 1). Reakcia prebiehala v inertnej atmosfére argónu za použitia sušených rozpúšťadiel pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ z dôvodu výrazne exotermického charakteru reakcií [91]. Po 20 hodinách a následnej purifikácii bol dosiahnutý uspokojivý 71% výt'azok reakcie. Následne bola preverená možnosť prípravy organohorečnatej zlúčeniny Grignardovou reakciou podľa literatúry [92]. Reakcia bola najprv uskutočnená v menšej škále poskytujúc po transmetalacnej reakcii prebiehajúcej pri $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ výt'azok 77 % (tab. 1, vstup 2). Pre prípravu väčšieho množstva prekursoru **6** sme sa rozhodli využiť syntézu prebiehajúcu podľa podmienok vstupu 2. Metóda prečistenia bola zmenená na rekryštalizáciu z chloroformu s využitím heptánu ako antisolventu, ktorý bol prikvapkaný za horúca, aby došlo k zníženiu rozpustnosti produktu v chloroforme. Po dvojkrokovej rekryštalizácii činil výt'azok reakcie 70 %.

Thiofénpinakolboronát je známa látka. Jeho štruktúra bola potvrdená meraním bodu topenia, ktorý korešpondoval s literatúrou [88], analýzou ^1H NMR a GC-MS. Po úspešnej syntéze bol materiál použitý ako prekursor pre Suzukiho coupling.

4.1.1.2 Syntéza 2,2'-(1,4-fenylén)dithiofénu (3)

Suzukiho coupling prebiehal za prítomnosti katalytického systému pripraveného *in situ* zmiešaním $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ako zdroja paládia a ligandu $(4\text{-MeOPh})_3\text{P}$ (obr. 20). Voľba ligandu bola urobená na základe porovnania Tolmanovho elektronického parametru [93]. Z jeho hodnoty vyplýva, že $(4\text{-MeOPh})_3\text{P}$ má elektrónodonornejší charakter než bežne používaný PPh_3 , čo by malo uľahčovať priebeh prvého kroku Suzukiho couplingu, oxidatívnu adíciu.



Obr. 20 Schéma prípravy heteroaromatického triméru (3) Suzukiho couplingom

Tab. 2 Zhrnutie Suzukiho couplingov pre prípravu látky 3

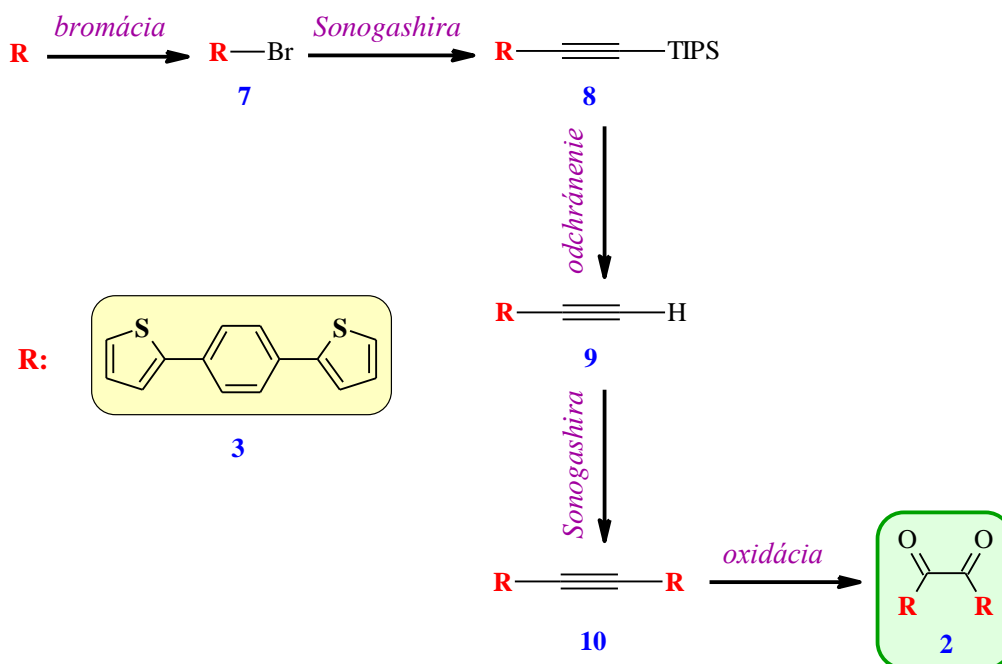
vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	6 (1 ekv.); 5 (0,5 ekv.; 0,9 mg/ml); NaHCO_3 (4 ekv.); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%); $(4\text{-MeOPh})_3\text{P}$ (5 mol%); THF/voda (4:1); 40 °C; 40 hod	23 %
2	6 (1 ekv.); 5 (0,45 ekv.; 60 mg/ml); Na_2CO_3 (3 ekv.); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%); $(4\text{-MeOPh})_3\text{P}$ (5 mol%); 1,4-dioxán/voda (4:1); 60 °C; 40 hod	64 %
3	6 (1 ekv.); 5 (0,45 ekv.; 60 mg/ml); Na_2CO_3 (3 ekv.); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%); $(4\text{-MeOPh})_3\text{P}$ (5 mol%); 1,4-dioxán/voda (4:1); 90 °C; 20 hod	82 %

Reakčné podmienky vykonaných reakcií sú zhrnuté v tabuľke 2. Predpokladáme, že nízky výt'azok (tab. 2, vstup 1) mohol byť spôsobený nízkou koncentráciou limitného reagentu 3 a použitím relatívne slabej bázy NaHCO_3 . Toto pravdepodobne viedlo k zníženiu výt'azku reakcie vplyvom protodeborylácie vo vodnom prostredí. Látka 3 bola po prečistení stĺpcovou chromatografiou identifikovaná analýzou ^1H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS a charakterizovaná bodom topenia, ktorý korešpondoval s literatúrou [89]. Vedľajšie produkty reakcie neboli izolované k charakterizácii.

U ďalšieho experimentu (tab. 2, vstup 2) bola navýšená koncentrácia reagentov, bola použitá silnejšia báza Na_2CO_3 a THF bol nahradený dioxánom pre dosiahnutie vyššej reakčnej teploty. U posledného experimentu (tab. 2, vstup 3) došlo k navýšeniu reakčnej teploty na 90 °C a k zmene spôsobu čistenia surového produktu z pôvodnej dvojkrokovej rekryštalizácie v systéme solvent/antisolvent (chloroform/MTBE) na jednokrovú rekryštalizáciu a následnú stĺpcovú chromatografiu odpareného filtrátu. Toto v dôsledku viedlo k dosiahnutiu vyššieho výt'azku Suzukiho couplingu, ktorý činil 82 %.

4.1.2 Príprava 1,2-dikarbonylového prekursoru prístupom I

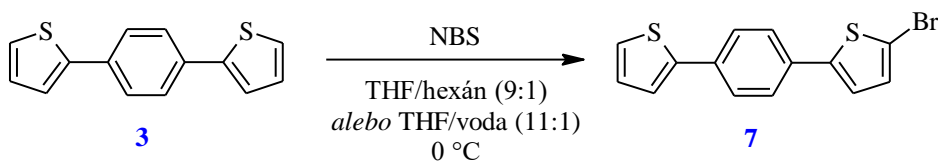
Prístup I bol založený na princípe zavedenia trojitej väzby na molekulu triméru Sonogashirovým couplingom s využitím chrániacej skupiny triizopropylsilylu (TIPS) podľa schémy uvedenej na obrázku 21.



Obr. 21 Schéma prístupu I

4.1.2.1 Syntéza 2-bróm-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu (7)

Brómový substituent bol zavedený do polohy α thiofénu molekuly triméru (3) štandardným prístupom s použitím bromačného činidla NBS podľa schémy uvedenej na obrázku 22. Pred samotným pridaním NBS bola reakčná zmes sýtená argónom pre zamedzenie prítomnosti kyslíku a reakčná banka bola zakrytá hliníkovou fóliou pre zabezpečenie priebehu reakcie v tme. Týmto boli eliminované nežiadúce radikálové procesy, ktoré by mohli viesť k nízkej regioselektivite reakcie.



Obr. 22 Schéma bromácie triméru

Tab. 3 Zhrnutie bromačných reakcií pre prípravu látky 7

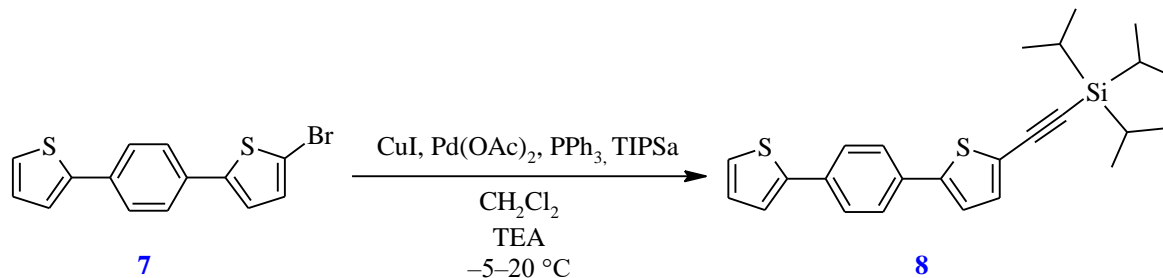
vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	3 (1 ekv.; 17 mg/ml); NBS (1,05 ekv.); THF/hexán (9:1); 0 °C; 48 hod	19 %
2	3 (1 ekv.; 17 mg/ml); NBS (1,05 ekv.); THF/voda (11:1); 0 °C; 2 hod	77 %

Reakčné podmienky vykonaných reakcií sú zhrnuté v tabuľke 3. Počiatočný experiment (tab. 3, vstup 1) bol uskutočnený v rozpúšťadlovom systéme THF/hexán. Priebeh reakcie bol monitorovaný prostredníctvom GC-MS. Po 4 hodinách reakcie bola pozorovaná slabá 54% konverzia, a preto sa nechali vstupné látky reagovať ďalej. Po 2 dňoch dosahovala konverzia iba 64 %. Reakcia bola preto

ukončená, aby nedochádzalo k vzniku vedľajších produktov reakcie na úkor látky **7**. U nasledujúceho experimentu (tab. 3, vstup 2) došlo k zmene v zložení a pomere rozpúšťadlového systému. Reakčný čas sa znížil na 2 hodiny s uspokojivým výťažkom 77 % pri konverzii ~95% podľa GC-MS. Po prečistení bol produkt **7** identifikovaný analýzou ^1H a ^{13}C NMR, GC-MS a charakterizovaný bodom topenia.

4.1.2.2 Syntéza 2-(triisopropylsilyl)etyl-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofenu (**8**)

Sonogashirovým couplingom bola zavedená trojitá väzba na molekulu triméru (obr. 23). Zvolené reakčné podmienky boli analogické s protokolom z literatúry [94]. Ako chrániaca skupina terminálneho alkínu bol zvolený objemný a stabilný TIPS, ktorý v porovnaní s často používaným menej objemným trimethylsilylom (TMS) poskytuje lepšie sterické bránenie trojitej väzby [95].



Obr. 23 Schéma zavedenia chrániacej triisopropylsilylovej skupiny Sonogashirovým couplingom

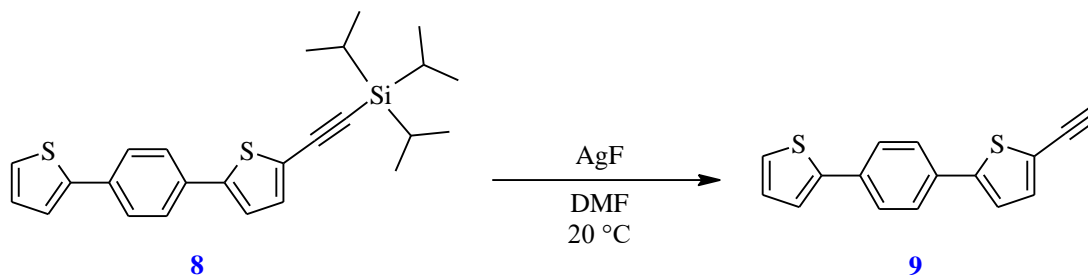
Tab. 4 Reakčné podmienky prípravy látky **8**

vstup	podmienky reakcie	výťažok
1	7 (1 ekv.); CuI (3 mol%); Pd(OAc) ₂ (5 mol%); PPh ₃ (9 mol%); TIPSa (2 ekv.); dichlórmetán/TEA (1:1); –5–55 °C; 13 hod	43 %
2	7 (1 ekv.); CuI (3 mol%); Pd(OAc) ₂ (5 mol%); PPh ₃ (9 mol%); TIPSa (2 ekv.); dichlórmetán/TEA (1:1); –5–55 °C; 18 hod	70 %

Reakčné podmienky vykonaných reakcií sú zhrnuté v tabuľke 4. Úvodný experiment (tab. 4, vstup 1) prebiehal 13 hodín poskytujúc výťažok 43 %. Pri reakcii vo väčšej škále (tab. 4, vstup 2) bol reakčný čas predĺžený na 18 hodín, čo pri zachovaní ostatných reakčných podmienok vstupu 1 prinieslo navýšenie výťažku na 70 %. Štruktúra látky **8** bola potvrdená analýzou ^1H a ^{13}C NMR a charakterizovaná bodom topenia.

4.1.2.3 Syntéza 2-etyl-5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofenu (**9**)

Fluorid strieborný bol vybraný ako deprotektčné činidlo pre odstránenie TIPS chrániacej skupiny (obr. 24). Podľa Kim a kol. (2009) [95] predstavuje účinnú metódu desilylácie terminálneho alkínu prebiehajúcu za miernych podmienok.

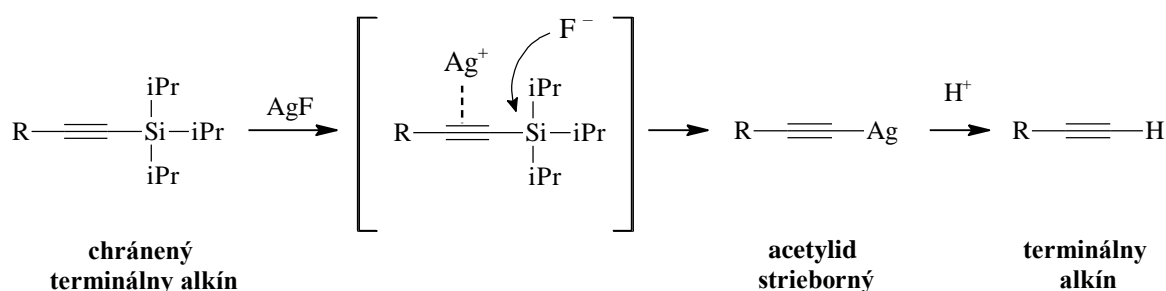


Obr. 24 Odchránenie terminálneho alkínu

Tab. 5 Zhrnutie desilylačných reakcií

vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	8 (1 ekv.; 17 mg/ml); AgF (1,5 ekv.); DMF; 20 °C; 48 hod	37 %
2	8 (1 ekv.; 17 mg/ml); AgF (2 ekv.); DMF; 20 °C; 50 hod	96 %

Pravdepodobný mechanizmus tejto reakcie je uvedený na obrázku 25, kde sa predpokladá vznik medziproduktu, acetylidu strieborného. Intermediát následným okyslením reakčnej zmesi hydrolyzuje poskytujúc požadovaný terminálny alkín. Reakčná banka bola v priebehu experimentu zakrytá hliníkovou fóliou pre zamedzenie fotolytickému rozkladu strieborných zlúčenín.

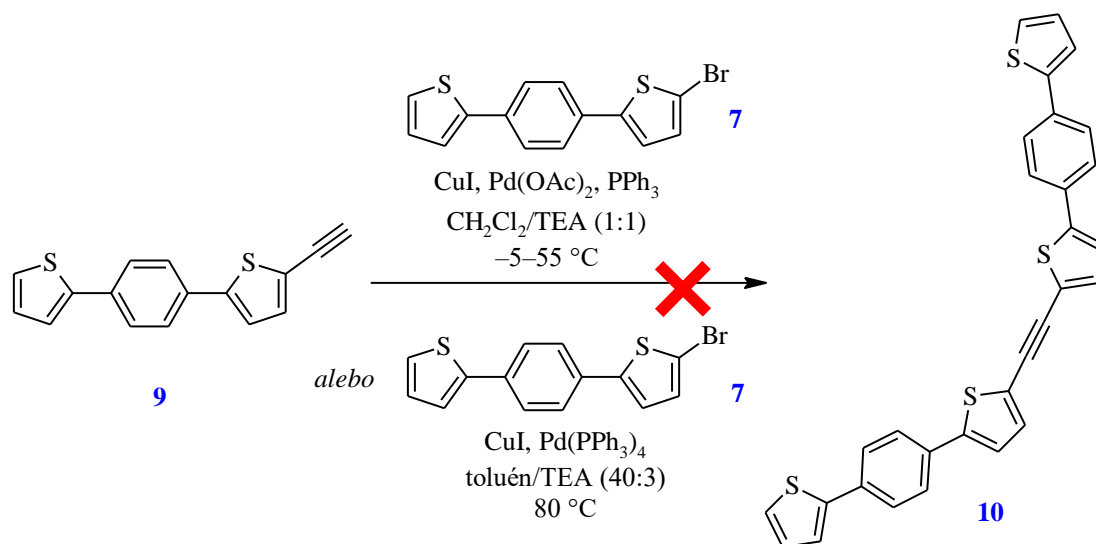


Obr. 25 Mechanizmus desilylácie alkynylsilánov a hydrolyza predpokladaného medziproduktu [95]

Reakčné podmienky vykonaných reakcií sú zhrnuté v tabuľke 5. Pre úvodný experiment (tab. 5, vstup 1) boli podmienky reakcie prebrané z literatúry [95]. Reakcia poskytla po 48 hodinách malý výt'azok 37%. Látka **9** bola po prečistení stĺpcovou chromatografiou identifikovaná analýzou ^1H a ^{13}C NMR a charakterizovaná bodom topenia. Vedľajšie produkty reakcie neboli izolované k charakterizácii. Pri druhom experimente (tab. 5, vstup 2) bolo navýšené množstvo deprotektčného činidla AgF na 2 ekvivalenty, čo viedlo k zvýšeniu výt'azku reakcie na 96 %.

4.1.2.4 Syntéza 2,2'-(etín-1,2-diyl)bis(5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofénu) (**10**)

Pre prípravu trimérom disubstituovaného acetylénu bol vykonaný Sonogashirov coupling s využitím katalytického systému pripraveného *in situ* zmiešaním $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ako zdroja paládia a ligandu PPh_3 (obr. 26).



Obr. 26 Schéma prípravy trimérom disubstituovaného acetylénu (**10**) Sonogashirovým couplingom

Tab. 6 Zhrnutie Sonogashirových couplingov pre prípravu látky **10**

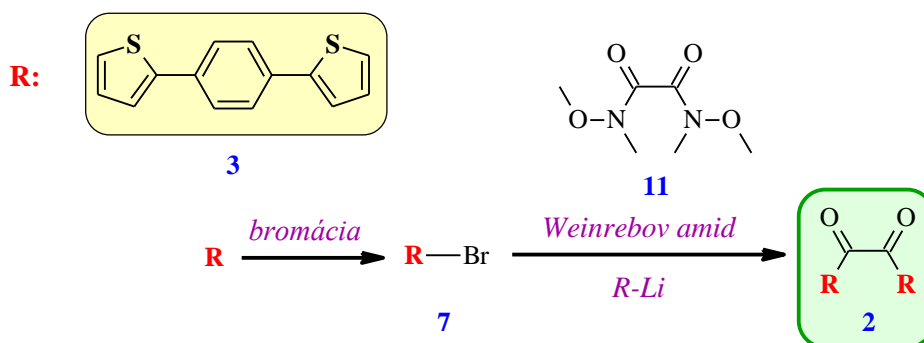
vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	9 (1 ekv.); CuI (3 mol%); Pd(OAc) ₂ (5 mol%); PPh ₃ (9 mol%); 7 (1,2 ekv.); dichlórmetán/TEA (1:1); -5-55 °C; 14 hod	neizolované
2	9 (1 ekv.); CuI (20 mol% → 60 mol%); Pd(PPh ₃) ₄ (4 mol% → 12 mol%); 7 (0,96 ekv.); toluén/TEA (40:3); 80 °C; 16 hod	neizolované

Reakčné podmienky vykonaných reakcií sú zhrnuté v tabuľke 6. Pre prvý experiment boli adaptované reakčné podmienky úspešného Sonogashirovho couplingu popísaného v kapitole 4.1.2.2 za použitia derivátov **9** a **7** ako východiskových látok (tab. 6, vstup 1) [94]. Surový produkt bol tvorený komplexnou zmesou produktov, z ktorých sa stĺpcovou chromatografiou nepodarilo izolovať požadovaný produkt.

Pre druhý experiment (tab. 6, vstup 2) boli použité adaptované reakčné podmienky podľa protokolu z literatúry [96]. V priebehu reakcie boli z dôvodu nízkej konverzie pozorovanej prostredníctvom TLC navýšené molárne množstvá katalyzátoru a ligandu. Po prečistení surového produktu stĺpcovou chromatografiou s využitím heptánu ako mobilnej fázy a silikagélu ako stacionárnej fázy bola opäť získaná komplexná zmes produktov, z ktorej nebol izolovaný požadovaný produkt. Pre nedostatok východiskových látok neboli reakčné podmienky tejto reakcie ďalej optimalizované.

4.1.3 Príprava 1,2-dikarbonylového prekursoru prístupom II

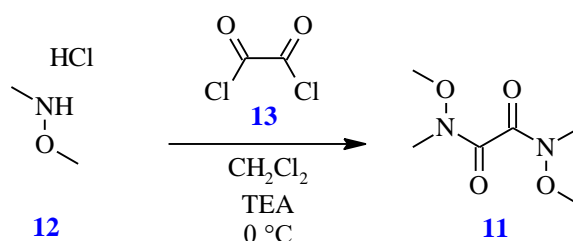
Paralelne s prístupom I bol overený alternatívny prístup II podľa schémy uvedenej na obrázku 27. Pre syntézu bola zvolená nukleofilná adícia organolitnej zlúčeniny pripravenej z bromovaného heteroaromatického prekursoru **7** na Weinrebov amid **11**.



Obr. 27 Schéma prístupu II

4.1.3.1 Syntéza N,N'-dimetoxý-N,N'-dimetyletándiamidu (**11**)

N,N'-dimetoxý-N,N'-dimetyletándiamid bol pripravený podľa postupu uvedeného v literatúre [79]. Príprava amidu prebiehala kondenzačnou reakciou dichloridu kyseliny šťaveľovej a N,O-dimetyl hydroxylamín hydrochloridu (obr. 28).



Obr. 28 Schéma prípravy Weinrebovho amidu

Tab. 7 Reakčné podmienky prípravy Weinrebovho amidu **11**

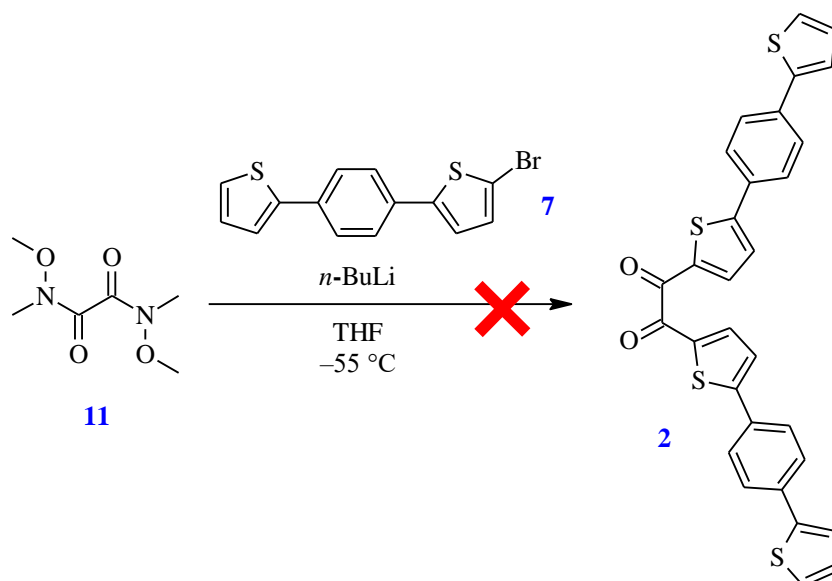
vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	12 (1 ekv.); 13 (0,5 ekv.); TEA (2 ekv.); dichlórmetán; 20 °C; 2 hod	9,1 %

Reakčné podmienky vykonanej reakcie sú uvedené v tabuľke 7. Reakcia po čistení rekryštalizáciou v etylacetáte poskytla výt'azok 9,1 %. Pre potreby nasledujúceho reakčného kroku bola však pripravená dostatočná kvantita a preto podmienky reakcie neboli ďalej optimalizované.

N,N'-dimetoxi-N,N'-dimetyletándiamid je známou látkou, ktorej štruktúra bola potvrdená analýzou ¹H NMR, GC-MS a meraním bodu topenia, ktorý korešpondoval s literatúrou [90].

4.1.3.2 Syntéza bis(5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-yl)etán-1,2-diónu (**2**)

Reakčná schéma nukleofilnej adície je uvedená na obrázku 29. Podmienky experimentu boli prebrané z literatúry [79]. Organolitiové činidlo bolo generované z molekuly **7** prikvapkávaním *n*-BuLi za teploty −55 °C.



Obr. 29 Schéma prípravy 1,2-diketónu

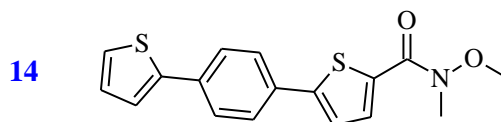
Tab. 8 Zhrnutie nukleofilných adičných reakcií pre prípravu látky **2**

vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	11 (1 ekv.); 7 (3,5 ekv.); <i>n</i> -BuLi (3,6 ekv.); THF; −55 °C; 15 h	neizolované
2	11 (1 ekv.); 7 (2,5 ekv.); <i>n</i> -BuLi (2,6 ekv.); THF; −55 °C; 18 h	neizolované

Reakčné podmienky vykonaných reakcií sú zhrnuté v tabuľke 8. V počiatočnom experimente (tab. 8, vstup 1) bol použitý vyšší molárny pomer *n*-BuLi voči Weinrebovmu amidu. Reakcia bola ukončená okyslením reakčného prostredia pri zachovaní uvedenej teploty. Po spracovaní a čistení surového produktu stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím mobilnej fázy heptán/etylacetát (1:1) bola izolovaná komplexná zmes produktov, v ktorej nebol diketón **2** indentifikovaný.

Druhý experiment bol uskutočnený s menším množstvom nukleofilného činidla (tab. 8, vstup 2). Získaný surový produkt bol spracovaný a čistený obdobným spôsobom. Majoritne izolovaná látka bola charakterizovaná ¹H a ¹³C NMR analýzou. Na základe pozorovania prítomnosti signálov vodíkov dvoch

metylových skupín (δ 3,74 ppm a 3,35 ppm) resp. signálov metylových uhlíkov (δ 62,50 ppm a 31,82 ppm) bolo zistené, že sa nejedná o cieľový 1,2-diketón **2**, ale o rozkladný produkt **14**, monoadovaný Weinrebov amid (obr. 30), ktorého mechanizmus vzniku je popísaný v literatúre [79].

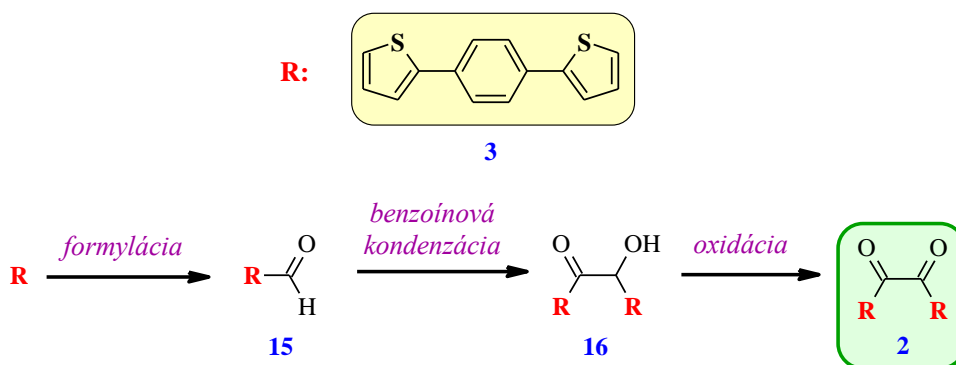


Obr. 30 Sekundárny produkt nukleofilnej adície

Reakcia z časových dôvodov nebola optimalizovaná. V budúcich experimentoch bude overený prístup pri podmienkach vstupu **2** za pomalšieho prikvapkávania *n*-BuLi, aby nedochádzalo k rozkladu produktu.

4.1.4 Príprava 1,2-dikarbonylového prekurzoru prístupom III

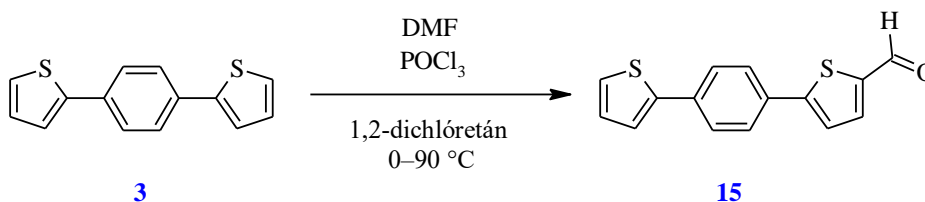
Tretou alternatívou bola reakčná cesta zahŕňajúca prípravu aldehydu a následnú benzoínovú kondenzáciu (obr. 31). Produkt benzoínovej kondenzácie, α -hydroxyketón, je možné následnou oxidáciou premeniť na 1,2-diketón **2**.



Obr. 31 Schéma prístupu III

4.1.4.1 Syntéza 5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-karbaldehydu (**15**)

Pre formyláciu bola vybraná Vilsmeier-Haackova reakcia, kde východiskovou látkou je arén bohatý na elektróny, vstupujúci do reakcie s DMF a trichloridom fosforu (POCl_3) [97]. Elektrofilná substitúcia prebieha do aktivovanej polohy α thiofenu. Reakčná schéma je znázornená na obrázku 32.



Obr. 32 Vilsmeier-Hackova formylácia pre prípravu derivátu **15**

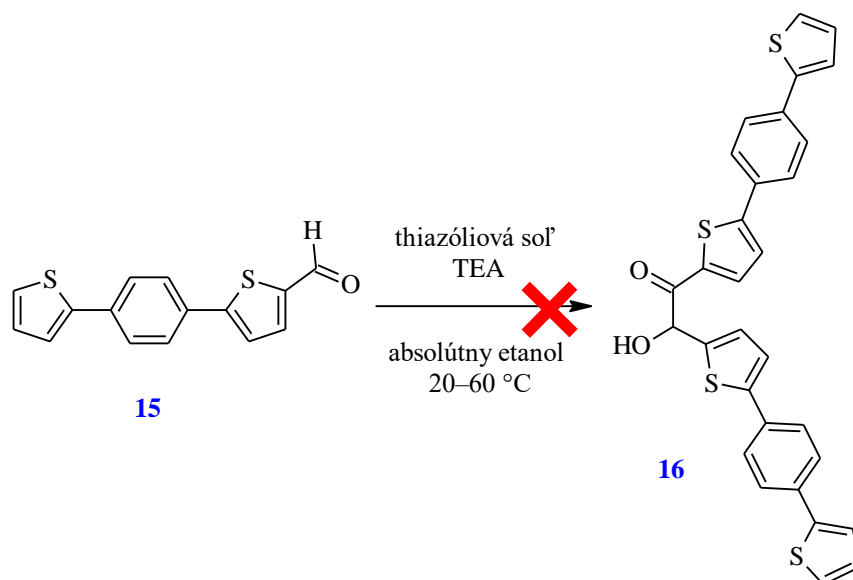
Tab. 9 Reakčné podmienky formylácie

vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	3 (1 ekv.); DMF (1 ekv.); POCl_3 (1,5 ekv.) 1,2-dichlóretán; 0–90 °C; 36 hod	32 %

Pre experiment (Tab. 9, vstup 1) boli použité adaptované reakčné podmienky podľa protokolu z literatúry [98]. Spracovávanie reakčnej zmesi prebiehalo za stabilných bázických podmienok aby došlo ku konverzii intermediátov reakcie na požadovaný aldehyd. Produkt **15** bol po prečistení stĺpcovou chromatografiou identifikovaná analýzou ^1H a ^{13}C NMR, GC-MS a charakterizovaná bodom topenia. Vedľajšie produkty reakcie neboli izolované k charakterizácii.

4.1.4.2 Syntéza 2-hydroxy-1,2-bis(5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-yl)etán-1-ónu (**16**)

Benzoínová reakcia prebiehala za prítomnosti thiazóliovej soli ako katalyzátoru podľa podmienok z literatúry [99] (obr. 33).



Obr. 33 Schéma prípravy 1,2-dikarbonylovej zlúčeniny

Tab. 10 Reakčné podmienky benzoínovej kondenzácie

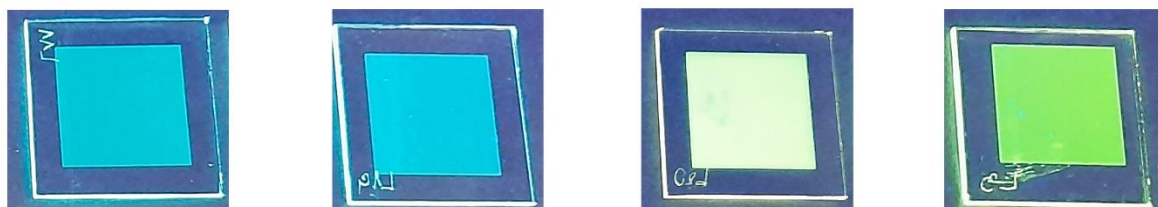
vstup	podmienky reakcie	výt'azok
1	15 (1 ekv.); 3-etyl-5-(hydroxyetyl)-4-metylthiazóliumbromid (0,2 ekv.); TEA (0,7 ekv.); etanol; 60 °C; 88 hod	neizolované

Reakčné podmienky vykonanej reakcie sú uvedené v tabuľke 10. Surový produkt bol čistený stĺpcovou chromatografiou s využitím heptánu ako mobilnej fázy a silikagélu ako stacionárnej fázy. Majoritne izolovaná látka bola identifikovaná ^1H NMR analýzou ako východiskový aldehyd **15**. Reakčné podmienky neboli optimalizované z časových dôvodov.

4.2 Séria N,N'-substituovaných kondenzovaných flavínových derivátov

V rámci výskumnej skupiny pod vedením doc. Ing. Jozefa Krajčoviča, Ph.D. (Fakulta Chemická, Vysoké učení technické v Brne) v spolupráci s Ústavom organických solárnych článkov (Linz Institute of Organic Solar Cells – LIOS) bol vykonávaný výskum zahŕňajúci prípravu a charakterizáciu nových N,N'-alkylovaných flavínových derivátov (Richtár, Ivanová a kol. 2021). Komplexné štúdium vlastností prinieslo poznatky o ich termických, elektrických, elektrochemických, optických vlastnostiach a o morfológii tenkých vrstiev [42].

U skúmaných derivátov boli pozorované zaujímavé optické vlastnosti tenkých vrstiev, ktorých významným príkladom je pevnofázová fluorescencia (obr. 34). V kontraste s výskumom optických vlastností pevnej fázy (tenkých vrstiev) bola ako posledný cieľ diplomovej práce stanovená syntéza N,N'-alkylovaných derivátov **17–20**, za účelom štúdia optických vlastností ich roztokov.



Obr. 34 Pevnofázová fluorescencia N,N'-alkylovaných flavínových derivátov (excitačná vlnová dĺžka 364 nm), zľava: **17**, **18**, **19** a **20**. Autor: Lucia Ivanová [100]

Výber alkylových substituentov, konkrétne objemných 2-(adamantán-1-yl)etylových substituentov, bol ovplyvnený skúsenosťami z predošlej štúdie [101] a lineárne butylové reťazce boli zvolené ako vhodná alternatíva pre porovnanie vplyvu typu substituentu na vlastnosti.

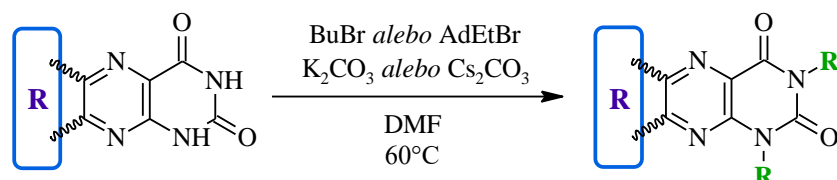
N,N'-substitúcia mala významný dopad na rozpustnosť derivátov a vplyv adamantánových funkčných skupín sa výrazne prejavil zmenou termických vlastností. Alkylované deriváty vykazovali všeobecne vysokú termickú stabilitu definovanú teplotou dekompozície pri termogravimetrickej analýze (TGA) a vysoké body topenia (tab. 11). Deriváty s AdEt postrannými reťazcami (**18** a **20**) dosahovali výrazne vyšších teplôt rozkladu než analógie s butylovými reťazcami (**17** a **19**). Predpokladáme, že tento rozdiel je zapríčinený silnejšími Van der Waalsovými silami existujúcimi medzi molekulami v pevnej fáze. Navyše, AdEt-substituované deriváty dosahovali vyšších teplôt dekompozície, než ich nesubstituované materské molekuly **21** a **22** [42].

Tab. 11 Teploty rozkladu získané TGA meraním a body topenia N,N'-alkylovaných flavínov a ich NH-nesubstituovaných analógií [42]

flavín	NH-nesubstituovaný		N,N'-alkylovaný			
	21	22	17	18	19	20
teplota rozkladu / °C	398	421	385	475	364	475
bod topenia / °C	>350	>350	197-198	>350	240-241	>350

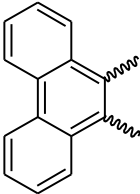
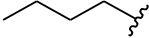
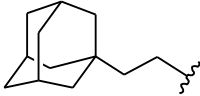
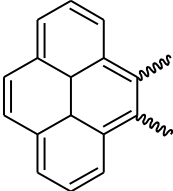
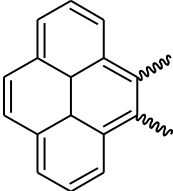
4.2.1 Syntéza N,N'-substituovaných flavínov

Alkylácia NH-nesubstituovaných flavínov prebiehala prostredníctvom nukleofilnej substitúcie na dusíky *N1* a *N3* alloxazínového jadra v prítomnosti uhličitanu draselného (alternatívne uhličitanu cézneho) ako báze a odpovedajúceho alkylbromidu podľa všeobecnej schémy uvedenej na obrázku 35. V tabuľke 12 je uvedený prehľad označenia pripravených derivátov a ich výťažky.



Obr. 35 Všeobecná schéma prípravy N,N'-substituovaných flavínov priamou alkyláciou

Tab. 12 Prehľad pripravených N,N'-substituovaných flavínov a ich výťažky

rozšírenie konjugovaného systému (R)	postranný reťazec (R)		
			
	17 33 %	18 23 %	
	19 60 %	20 55 %	

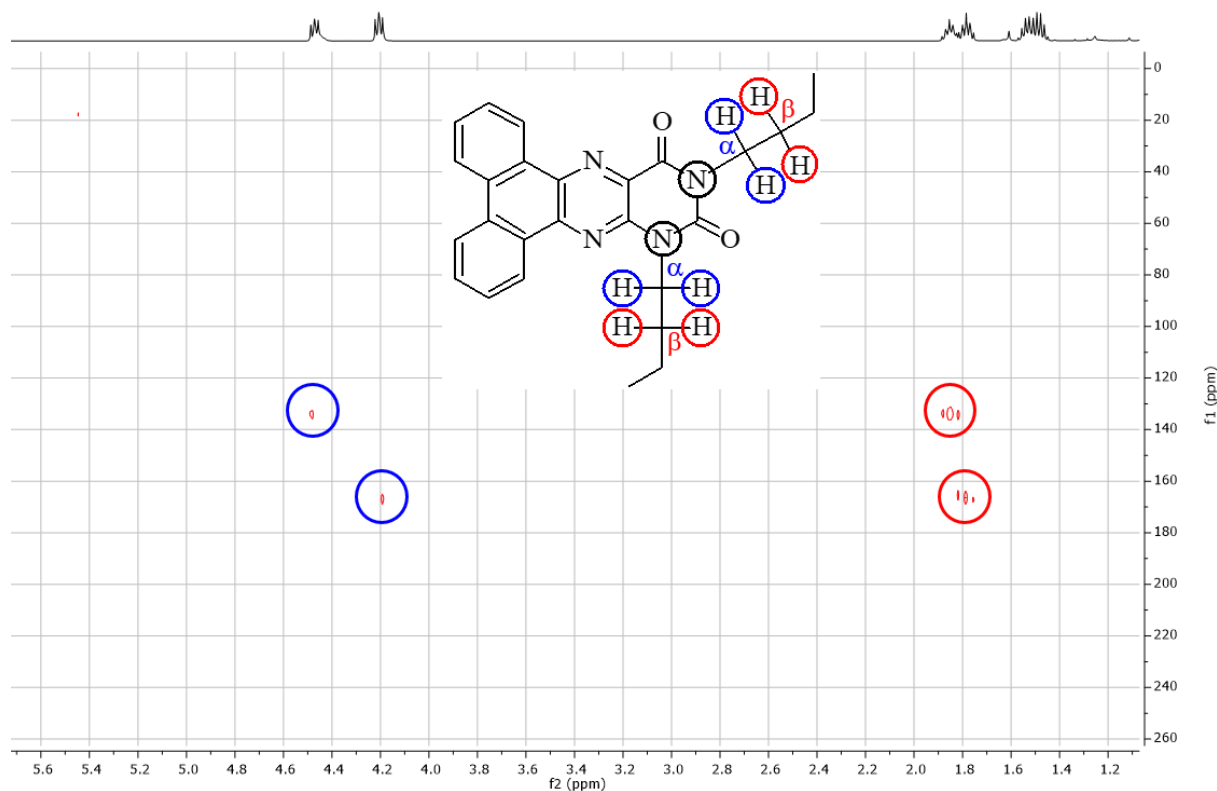
Tab. 13 Zhrnutie reakčných podmienok alkylačných reakcií

produkt	podmienky reakcie	výt'azok
17	21 (1 ekv.); K ₂ CO ₃ (3 ekv.); BuBr (3 ekv.); DMF; 60 °C; 65 h	33 %
18	21 (1 ekv.); Cs ₂ CO ₃ (5 ekv.); AdEtBr (4 ekv.); DMF; 60 °C; 16 h	23 %
19	22 (1 ekv.); K ₂ CO ₃ (3 ekv.); BuBr (3 ekv.); DMF; 60 °C; 48 h	60 %
20	22 (1 ekv.); Cs ₂ CO ₃ (5 ekv.); AdEtBr (5 ekv.); DMF; 60 °C; 16 h	55 %

Reakčné podmienky vykonaných reakcií sú zhrnuté v tabuľke 13. Podmienky alkylačných reakcií boli prevzaté z literatúry [42] a všeobecne poskytovali malé až priemerné výťažky 23–60 %. Pre prípravu derivátov s butylovými reťazcami **17** a **19** boli overené optimalizované podmienky s použitím menšieho množstva alkylačného činidla (1,5 ekv./atóm dusíku). Tento prístup poskytol porovnateľnú výťažnosť s priaznivejšou atómovou ekonomikou [102]. Pre prípravu derivátov s AdEt reťazcami **18** a **20** boli zachované podmienky z literatúry, pretože s menšími stechiometrickými pomermi alkylačného činidla a báze sa očakávali zhoršené výťažky kvôli sterickéj objemnosti adamantylovej skupiny.

Produkty boli po prečistení identifikované analýzou ¹H a ¹³C NMR a charakterizovaná bodom topenia. N,N'-substitúcia bola potvrdená meraním ¹H–¹⁵N HMBC (heteronukleárna viac-väzbová korelácia) spektra látky **17**, kde boli nájdené korelácie medzi vodíkovými atómami α- a β-CH₂ skupín butylových substituentov a dusíkovými atómami N1 a N3. Detail spektra je uvedený na obrázku 36. Celé spektrum je priložené v prílohe práce.

Na základe charakteristického posunu α -methylénových skupín látky **17**, ktoré sa zhodovali s posunmi odpovedajúcich α -CH₂, vyvodzujeme *N1* a *N3* alkyláciu aj u derivátov **18-20**.



Obr. 36 Detail ^1H - ^{15}N HMBC spektra látky **17**

4.2.2 Štúdium optických vlastností *N,N'*-substituovaných flavínov

Nové flavínové deriváty tak, ako ich prírodné analógie, boli svetložltej až sýtožltej farby (obr. 37). V rámci štúdie závislosti optických vlastností na štruktúre derivátov boli merané absorpčné a emisné spektrá riedených roztokov.

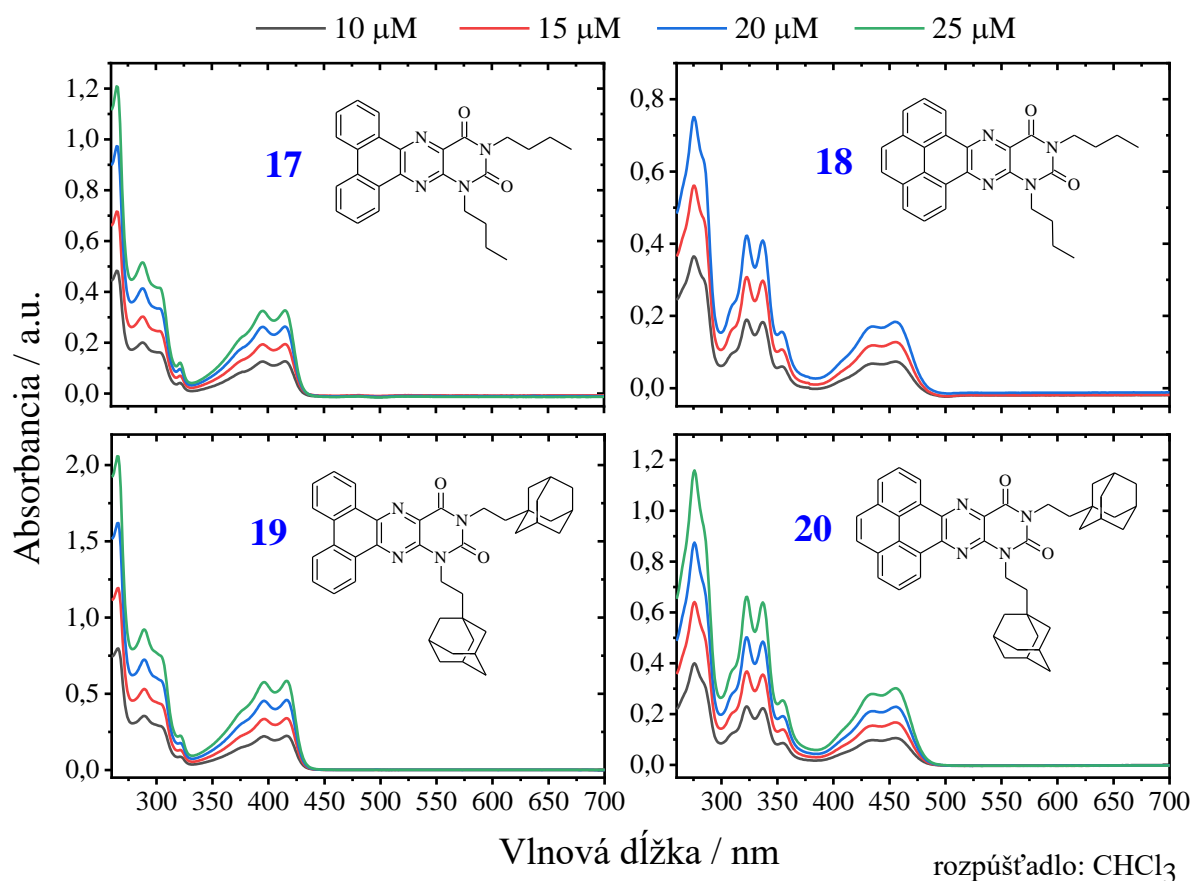


Obr. 37 Farba pripravených *N,N'*-alkylovaných flavínových derivátov, zľava: **17**, **18**, **19** a **20**.
Autor: Lucia Ivanová [103]

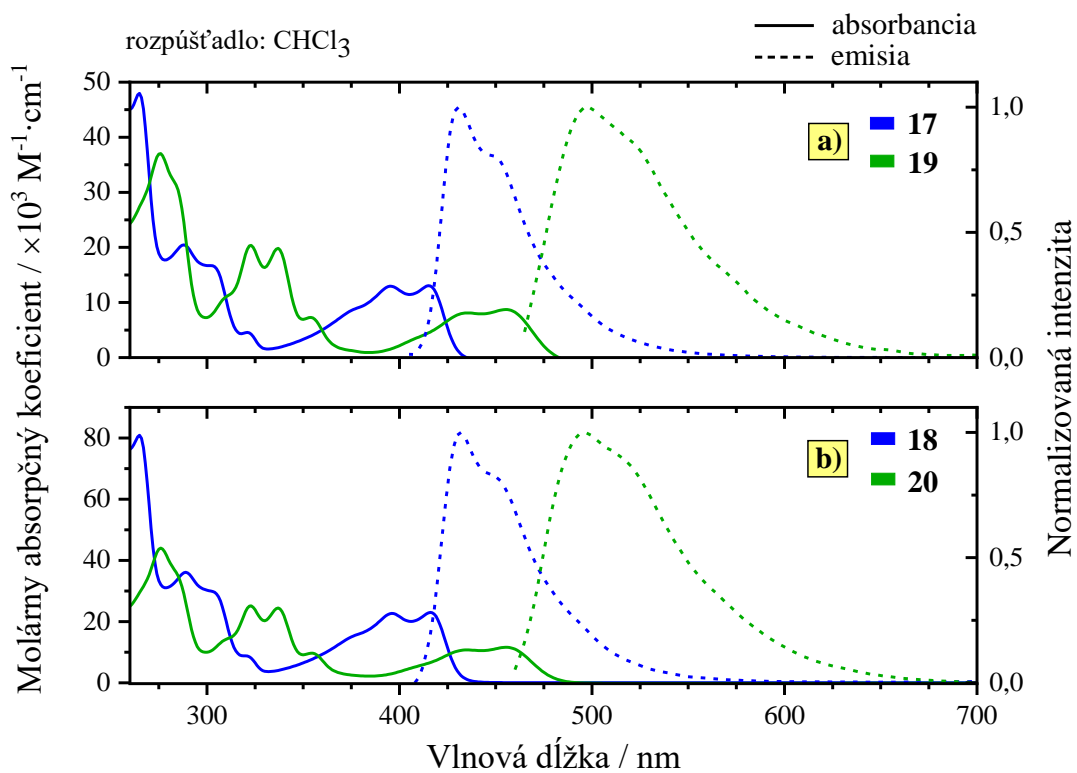
Molárny absorpčný koeficient ε bol vypočítaný podľa Beer-Lambertovho zákona [104; 105] s využitím kalibračných kriviek. Bola pripravená séria kalibračných roztokov flavínov v chloroforme stabilizovanom etanolom o koncentrácii $c = 10, 15, 20$ a $25 \mu\text{M}$ riedením štandardného roztoku o známej molárnej koncentrácii (10 mM) a ich absorpčné spektrá boli zmerané v rozsahu vlnových dĺžok λ 260–700 nm. Spodná hranica intervalu bola ovplyvnená meracím rozsahom detektoru.

Zo závislostí absorbancie na vlnovej dĺžke (obr. 38) boli vybrané absorpčné maximá $\lambda_{\text{abs}/\text{max}}$ pri daných koncentráciách jednotlivých molekúl. Z týchto hodnôt boli zostrojené kalibračné krivky, na základe ktorých bola overená lineárna závislosť. Z hodnôt koncentrácií a absorbancií bol funkciou lineárnej regresie vypočítaný molárny absorpčný koeficient pre každú λ v meranom rozsahu.

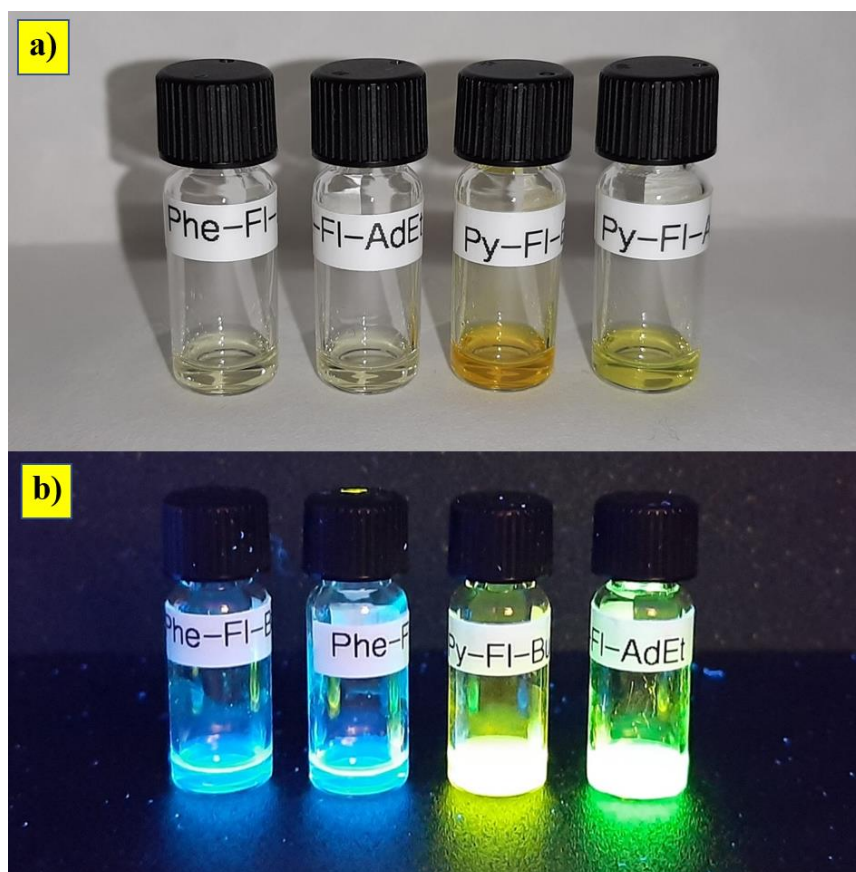
Závislosti molárneho absorpčného koeficientu na λ boli vykreslené spolu so závislosťou intenzity fluorescence na λ (obr. 39). Absorpčné spektrá roztokov derivátov **17–20** vykazujú rozlíšenú vibronickú štruktúru, ktorá je u emisných spektier nevýrazná. Flavíny **18** a **20** absorbujú v oblasti viditeľného svetla do $\sim 500 \text{ nm}$. Deriváty **19** a **20** vykazujú výrazný batochrómny posun absorpčného aj emisného spektra, čo sa prejavuje na ich intenzívnej zelenej fluorescencii na rozdiel od modro-emitujúcich flavínov **17** a **18** s menšou efektívnou konjugáciou (obr. 40). Na základe uvedených optických meraní možno konštatovať, že prítomnosť Bu či AdEt reťazcov nemá vplyv na polohu spektrálnych maxim, avšak prítomnosť adamantánových substituentov má významný vplyv na hodnoty molárneho absorpčného koeficientu, ktoré dosahovali vyšších hodnôt oproti butylom-substituovaným flavínom.



Obr. 38 Závislosti absorbancie na vlnovej dĺžke merané v roztokoch (chloroform) o rôznej koncentrácii pre jednotlivé N,N' -alkylované flavíny



Obr. 39 Závislosť molárneho absorpčného koeficientu ϵ (plná čiara) a intenzity emisie (čiarkovaná čiara) na vlnovej dĺžke pre roztoky N,N' -alkylovaných flavínov v chloroforme



Obr. 40 Roztoky N,N' -alkylovaných flavínových derivátov ($\sim 15 \text{ mg/ml}$) zľava: 17, 18, 19 a 20 (a) a ich emisia pri excitačnej vlnovej dĺžke 364 nm (b). Autor: Lucia Ivanová [106]

5 ZÁVER

V prvej časti diplomovej práce bola vypracovaná komplexná literárna rešerš aktuálneho stavu problematiky obsahujúca základné poznatky o prírodných flavínoch, ich výskyte v prírode a charakteristických redoxných, optických a fotosenzitických vlastnostiach zabezpečených centrálnou konjugovanou alloxazínovou štruktúrou v ich molekulách. Tento štrukturálny predpoklad využívajú mnohé moderné prírodou-inšpirované aplikáciách siahajúcich od medicíny až po systémy uskladňovania energie, v ktorých nachádzajú uplatnenie prírodne dostupné deriváty, synteticky modifikované prírodné molekuly a syntetizované molekulárne systémy.

V druhej časti diplomovej práce boli študované možnosti prípravy flavínov s nekondenzovaným a kondenzovaným konjugovaným systémom. Ako podklad pre experimentálnu časť práce boli v rámci výskumnej skupiny pripravené kvantovo-mechanické výpočty energií hraničných molekulových orbitálov a energií charakteristických prechodov potrebných pre konštrukciu teoretického absorpčného spektra nového NH-nesubstituovaného flavínového derivátu s nekondenzovaným aromatickým systémom. Na základe týchto modelových dát bol konkretizovaný cieľový flavín **1** a bola predpokladaná jeho aplikovateľnosť pre fotokatalytické procesy. V rámci rešerše boli popísané mechanizmy reakcií, ktoré boli využité v experimentálnej časti.

Na základe retrosyntetickej analýzy bola príprava modelovej molekuly **1** rozčlenená do troch fáz. Úlohou prvej fázy bola príprava kľúčového trimérového prekursoru zo štrukturálne jednoduchých a komerčne dostupných látok. Pre tvorbu C-C väzby bol zvolený Suzuki-Miyaurov coupling, ktorému predchádzala príprava thiofénpinakolboronátu. Podmienky couplingu boli optimalizované, pričom zvýšením koncentrácie reagentov, použitím silnejšej báze, zvýšením reakčnej teploty a zmenou spôsobu čistenia surového produktu boli dosiahnuté vysoké výťažky.

V druhej fáze boli overené tri syntetické prístupy prípravy 1,2-diketónu **2**. Prístup **I** zahŕňal syntézu symetricky substituovaného acetylénu a následnú oxidáciu trojitej väzby. V úvode bol pripravený brómovaný prekursor bromáciou triméru do α polohy. Následne bola do tejto polohy zavedená trojitá väzba Sonogashirovým couplingom s využitím TIPS chrániacej skupiny. Syntéza trimérom disubstituovaného acetylénu prebiehala taktiež Sonogashirovým couplingom poskytujúc po čistení komplexnú zmes produktov. Experiment bol následne vykonaný s adaptovanými reakčnými podmienkami z literatúry. Ani v tomto prípade nebol produkt izolovaný z komplexnej zmesi získanej po prečistení.

Alternatívny prístup **II** vyžadoval prípravu medziproduktu, Weinrebovho amidu **11**, na ktorý bolo adované *in situ* pripravené organolitiové činidlo z brómovaného triméru. Majoritne získaná látka bola identifikovaná ako vedľajší produkt reakcie. Reakčné podmienky budú ďalej optimalizované znížením rýchlosti prídavku nukleofilu.

Prístup **III** bol zameraný na prípravu 1,2-diketónu benzoínovou kondenzáciou. Pre reakciu bol vstupný materiál, aldehyd, pripravený Vilsmeier-Haackovou formyláciou do polohy α thiofénu trimérového prekursoru. Produktom benzoínovej kondenzácie mal byť substituovaný α -hydroxyketón, ktorý by bol oxidáciou prevedený na cieľový 1,2-diketón. Produkt izolovaný v majoritnej väčšine bol identifikovaný NMR analýzou ako vstupný materiál.

Overované prístupy neposkytli cieľový 1,2-diketón, avšak pre nedostatok východiskových látok a z časových dôvodov nebolo možné reakcie optimalizovať. Ďalšia výskumná činnosť bude zahŕňať optimalizáciu reakčných podmienok. V prípade úspešnej izolácie 1,2-diketónu budú uskutočnené experimenty poslednej tretej fázy pre prípravu flavínu **1**. Tá bude sledovať overený prístup syntézy flavínových derivátov s nekondenzovaným aromatickým systémom kondenzačnou reakciou 5,6-diaminouracilu s 1,2-diketónom. Finálnou úlohou je charakterizácia vlastností nového derivátu a ich porovnanie s výsledkami DFT výpočtov.

Posledný cieľ diplomovej práce pojednával o príprave a charakterizácii N,N'-alkylovaných derivátov. Priamou N,N'-alkyláciou dilaktámovej štruktúry dvoch NH-nesubstituovaných derivátov boli pripravené deriváty s lineárnymi butylovými a priestorovo objemnými 2-(adamantán-1-yl)etylovými postrannými skupinami. Syntéza poskytovala nízke až priemerné výťažky a N,N'-substitúcia bola u butylového derivátu **17** potvrdená ^1H - ^{15}N HMBC NMR analýzou.

Vplyv adamantánov sa vo veľkej miere prejavil zlepšením termických vlastností. Oproti NH-nesubstituovaným materským molekulám, deriváty s adamantánovými substituentmi dosahovali vysokých bodov topenia a teplôt dekompozície (podľa TGA), pravdepodobne vďaka existencii silných Van der Waalsových interakcií v pevnej fáze. Termická stabilita o takomto rozsahu je u malých molekulárnych systémov s postrannými alkylovými reťazcami pomerne vzácna a môže byť významným faktorom pre aplikácie vyžadujúce spracovanie a funkčnosť materiálov za vyšších teplôt.

Z optických vlastností bola skúmaná UV-VIS spektrometria roztokov. Na základe meraní absorpcie kalibračných roztokov bola získaná závislosť molárneho absorpčného koeficientu na vlnovej dĺžke. Bol pozorovaný signifikantný batochrómny posun v korelácii so zväčšujúcou sa efektívnou konjugáciou. Vplyv implementovaných reťazcov sa prejavil zväčšením hodnôt molárneho absorpčného koeficientu u molekúl s adamantánovými substituentmi v rámci celého spektra. Flavíny **19** a **20** preukázali schopnosť absorbovať nielen v blízkej UV, ale aj v podstatnej časti viditeľného spektra, čo vedie k úvahe o ich aplikovateľnosti pre fotokatalytické procesy.

Pre budúci výskum vplyvu N,N'-substitúcie na vlastnosti materiálov je plánovaná štúdia implementácie polárnych trietylénglykolmonometyléterových (TEG) skupín. Navyše, v prípade úspešnej syntézy modelovej molekuly **1** bude uvažovaná obdobná N,N'-alkylácia pre účelnú modifikáciu vlastností.

V rámci diplomovej práce bolo pripravených a charakterizovaných 6 intermediátov a 5 cieľových produktov. N,N'-alkylované deriváty **17–20** boli publikované v časopise *Molecules* (IF: 3,267).

6 POUŽITÁ LITERATÚRA

- [1] EDWARDS, Ana Maria. Structure and General Properties of Flavins. WEBER, Stefan a Erik SCHLEICHER, ed., Stefan WEBER, Erik SCHLEICHER. Flavins and Flavoproteins [online]. New York, NY: Springer New York, 2014, s. 3-13 [cit. 2021-03-01]. Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-4939-0451-8. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4939-0452-5_1
- [2] BEZTSINNA, N., M. SOLÉ, N. TAIB a I. BESTEL. Bioengineered riboflavin in nanotechnology. Biomaterials [online]. 2016, 80, 121-133 [cit. 2021-03-22]. ISSN 01429612. Dostupné z: doi:10.1016/j.biomaterials.2015.11.050
- [3] BLYTH, A. Wynter. LVI.—The composition of cows' milk in health and disease. J. Chem. Soc., Trans [online]. 1879, 35(0), 530-539 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0368-1645. Dostupné z: doi:10.1039/CT8793500530
- [4] NORTHROP-CLEWES, Christine a David THURNHAM. The Discovery and Characterization of Riboflavin. Annals of Nutrition and Metabolism [online]. 2012, 61(3), 224-230 [cit. 2021-03-01]. ISSN 1421-9697. Dostupné z: doi:10.1159/000343111
- [5] ROMERO, Elvira, J. GÓMEZ CASTELLANOS, Giovanni GADDA, Marco FRAAIJE a Andrea MATTEVI. Same Substrate, Many Reactions: Oxygen Activation in Flavoenzymes. Chemical Reviews [online]. 2018, 118(4), 1742-1769 [cit. 2021-03-01]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/acs.chemrev.7b00650
- [6] FISCHER, Markus a Adelbert BACHER. Biosynthesis of vitamin B2 in plants. Physiologia Plantarum [online]. 2006, 126(3), 304-318 [cit. 2021-03-23]. ISSN 0031-9317. Dostupné z: doi:10.1111/j.1399-3054.2006.00607.x
- [7] Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline [online]. Washington, D.C: National Academies Press, 1998 [cit. 2021-03-01]. ISBN 978-0-309-06554-2. Dostupné z: doi:10.17226/6015
- [8] HOLZER, W., J. SHIRDEL, P. ZIRAK, A. PENZKOFER, P. HEGEMANN, R. DEUTZMANN a E. HOCHMUTH. Photo-induced degradation of some flavins in aqueous solution. Chemical Physics [online]. 2005, 308(1-2), 69-78 [cit. 2021-03-23]. ISSN 03010104. Dostupné z: doi:10.1016/j.chemphys.2004.08.006
- [9] HOOBER, J. Kenneth. The Process of Photosynthesis The Light Reactions. HOOBER, J. Chloroplasts [online]. Boston, MA: Springer New York, 1984, s. 79-109 [cit. 2021-03-23]. ISBN 978-0-306-41686-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4613-2767-7_5
- [10] JORNS, Marilyn, Baoyu WANG a Susan JORDAN. DNA repair catalyzed by Escherichia coli DNA photolyase containing only reduced flavin: elimination of the enzyme's second chromophore by reduction with sodium borohydride. Biochemistry [online]. 1987, 26(21), 6810-6816 [cit. 2021-03-23]. ISSN 0006-2960. Dostupné z: doi:10.1021/bi00395a034
- [11] IINO, Moritoshi. Chapter 23 Phototropism in higher plants. Photomovement [online]. Elsevier, 2001, s. 659-811 [cit. 2021-03-23]. Comprehensive Series in Photosciences. ISBN 9780444507068. Dostupné z: doi:10.1016/S1568-461X(01)80027-2
- [12] FAD: Flavin-Adenine Dinucleotide. RCSB PDB: Protein Data Bank [online]. [cit. 2021-03-01]. Dostupné z: <https://www.rcsb.org/ligand/FAD>
- [13] YU, Xi, Serkan EYMUR, Vijay SINGH et al. Flavin as a photo-active acceptor for efficient energy and charge transfer in a model donor–acceptor system. Physical Chemistry Chemical Physics [online]. 2012, 14(19) [cit. 2021-03-23]. ISSN 1463-9076. Dostupné z: doi:10.1039/c2cp40073a

- [14] LEE, Minah, Jihyun HONG, Dong-Hwa SEO, Dong NAM, Ki NAM, Kisuk KANG a Chan PARK. Redox Cofactor from Biological Energy Transduction as Molecularly Tunable Energy-Storage Compound. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 2013, 52(32), 8322-8328 [cit. 2021-03-02]. ISSN 14337851. Dostupné z: doi:10.1002/anie.201301850
- [15] ORITA, Akihiro, Michael VERDE, Masanori SAKAI a Ying MENG. A biomimetic redox flow battery based on flavin mononucleotide. *Nature Communications* [online]. 2016, 7(1) [cit. 2021-03-02]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/ncomms13230
- [16] REDDY, Heather, Anthony DAYAN, Joy CAVAGNARO, Shayne GAD, Junzhi LI a Raymond GOODRICH. Toxicity Testing of a Novel Riboflavin-Based Technology for Pathogen Reduction and White Blood Cell Inactivation. *Transfusion Medicine Reviews* [online]. 2008, 22(2), 133-153 [cit. 2021-03-23]. ISSN 08877963. Dostupné z: doi:10.1016/j.tmr.2007.12.003
- [17] AKASOV, R., N. SHOLINA, D. KHOCHENKOV, A. ALOVA, P. GORELKIN, A. EROFEEV, A. GENERALOVA a E. KHAYDUKOV. Photodynamic therapy of melanoma by blue-light photoactivation of flavin mononucleotide. *Scientific Reports* [online]. 2019, 9(1) [cit. 2021-03-23]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-46115-w
- [18] CUI, Hua, Huey-Min HWANG, Kui ZENG, Hollis GLOVER, Hongtao YU a Yiming LIU. Riboflavin-photosensitized degradation of atrazine in a freshwater environment. *Chemosphere* [online]. 2002, 47(9), 991-999 [cit. 2021-03-23]. ISSN 00456535. Dostupné z: doi:10.1016/S0045-6535(02)00006-1
- [19] QUAN WANG. Photochemical Degradation of Phenols in Water Using Flavin-Based Photosensitizers. *Journal of Geological Resource and Engineering* [online]. 2017, 5(2) [cit. 2021-03-23]. ISSN 23282193. Dostupné z: doi:10.17265/2328-2193/2017.02.004
- [20] MOJR, Viktor, Eva SVOBODOVÁ, Karolína STRAKOVÁ, Tomáš NEVESELÝ, Josef CHUDOBÁ, Hana DVOŘÁKOVÁ a Radek CIBULKA. Tailoring flavins for visible light photocatalysis: organocatalytic [2+2] cycloadditions mediated by a flavin derivative and visible light. *Chemical Communications* [online]. 2015, 51(60), 12036-12039 [cit. 2021-03-23]. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/C5CC01344E
- [21] HEELIS, P. F. The photophysical and photochemical properties of flavins (isoalloxazines). *Chemical Society Reviews* [online]. 1982, 11(1) [cit. 2021-03-08]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/cs9821100015
- [22] SENDA, Toshiya, Miki SENDA, Shigenobu KIMURA a Tetsuo ISHIDA. Redox Control of Protein Conformation in Flavoproteins. *Antioxidants & Redox Signaling* [online]. 2009, 11(7), 1741-1766 [cit. 2021-03-23]. ISSN 1523-0864. Dostupné z: doi:10.1089/ars.2008.2348
- [23] JU, Sang-Yong a Fotios PAPADIMITRAKOPOULOS. Synthesis and Redox Behavior of Flavin Mononucleotide-Functionalized Single-Walled Carbon Nanotubes. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2008, 130(2), 655-664 [cit. 2021-03-23]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja076598t
- [24] EDWARDS, Ana M. Chapter 1. General Properties of Flavins. SILVA, Eduardo a Ana M EDWARDS, ed., Eduardo SILVA, Ana EDWARDS. *Flavins* [online]. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2007, s. 1-11 [cit. 2021-03-08]. Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences. ISBN 978-0-85404-331-6. Dostupné z: doi:10.1039/9781847555397-00001
- [25] NITTA, Naoki, Feixiang WU, Jung LEE a Gleb YUSHIN. Li-ion battery materials: present and future. *Materials Today* [online]. 2015, 18(5), 252-264 [cit. 2021-03-02]. ISSN 13697021. Dostupné z: doi:10.1016/j.mattod.2014.10.040
- [26] LEE, Byungju, Youngmin KO, Giyun KWON, Sechan LEE, Kyojin KU, Jihyeon KIM a Kisuk KANG. Exploiting Biological Systems: Toward Eco-Friendly and High-Efficiency

- Rechargeable Batteries. *Joule* [online]. 2018, 2(1), 61-75 [cit. 2021-03-02]. ISSN 25424351. Dostupné z: doi:10.1016/j.joule.2017.10.013
- [27] BHOSALE, Manik, Sudong CHAE, Ji KIM a Jae-Young CHOI. Organic small molecules and polymers as an electrode material for rechargeable lithium ion batteries. *Journal of Materials Chemistry A* [online]. 2018, 6(41), 19885-19911 [cit. 2021-03-02]. ISSN 2050-7488. Dostupné z: doi:10.1039/C8TA04906H
- [28] BURKHARDT, Stephen, Michael LOWE, Sean CONTE et al. Tailored redox functionality of small organics for pseudocapacitive electrodes. *Energy & Environmental Science* [online]. 2012, 5(5) [cit. 2021-03-02]. ISSN 1754-5692. Dostupné z: doi:10.1039/c2ee21255b
- [29] LIANG, Yanliang, Peng ZHANG, Siqi YANG, Zhanliang TAO a Jun CHEN. Fused Heteroaromatic Organic Compounds for High-Power Electrodes of Rechargeable Lithium Batteries. *Advanced Energy Materials* [online]. 2013, 3(5), 600-605 [cit. 2021-03-02]. ISSN 16146832. Dostupné z: doi:10.1002/aenm.201200947
- [30] LEE, Minah, Jihyun HONG, Haegyeom KIM, Hee-Dae LIM, Sung CHO, Kisuk KANG a Chan PARK. Organic Nanohybrids for Fast and Sustainable Energy Storage. *Advanced Materials* [online]. 2014, 26(16), 2558-2565 [cit. 2021-03-02]. ISSN 09359648. Dostupné z: doi:10.1002/adma.201305005
- [31] SCHON, Tyler, Andrew TILLEY, Colin BRIDGES, Mark MILTENBURG a Dwight SEFEROS. Bio-Derived Polymers for Sustainable Lithium-Ion Batteries. *Advanced Functional Materials* [online]. 2016, 26(38), 6896-6903 [cit. 2021-03-02]. ISSN 1616301X. Dostupné z: doi:10.1002/adfm.201602114
- [32] CARIELLO, Michele, Beth JOHNSTON, Manik BHOSALE et al. Benzo-Dipteridine Derivatives as Organic Cathodes for Li- and Na-ion Batteries. *ACS Applied Energy Materials* [online]. 2020, 3(9), 8302-8308 [cit. 2021-03-02]. ISSN 2574-0962. Dostupné z: doi:10.1021/acsaem.0c00829
- [33] WANG, Wei, Qingtao LUO, Bin LI, Xiaoliang WEI, Liyu LI a Zhenguo YANG. Recent Progress in Redox Flow Battery Research and Development. *Advanced Functional Materials* [online]. 2013, 23(8), 970-986 [cit. 2021-03-02]. ISSN 1616301X. Dostupné z: doi:10.1002/adfm.201200694
- [34] LIN, Kaixiang, Rafael GÓMEZ-BOMBARELLI, Eugene BEH et al. A redox-flow battery with an alloxazine-based organic electrolyte. *Nature Energy* [online]. 2016, 1(9) [cit. 2021-03-02]. ISSN 2058-7546. Dostupné z: doi:10.1038/nenergy.2016.102
- [35] AHMAD, Iqbal a Faiyaz VAID. Chapter 2. Photochemistry of Flavins in Aqueous and Organic Solvents. SILVA, Eduardo a Ana M EDWARDS, ed., Eduardo SILVA, Ana EDWARDS. *Flavins* [online]. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2007, s. 13-40 [cit. 2021-03-16]. Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences. ISBN 978-0-85404-331-6. Dostupné z: doi:10.1039/9781847555397-00013
- [36] CARDOSO, Daniel, Silvia LIBARDI a Leif SKIBSTED. Riboflavin as a photosensitizer. Effects on human health and food quality. *Food & Function* [online]. 2012, 3(5) [cit. 2021-03-22]. ISSN 2042-6496. Dostupné z: doi:10.1039/c2fo10246c
- [37] SUN, Ming, Thomas MOORE a Pill-Soon SONG. Molecular luminescence studies of flavines. I. Excited states of flavines. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1972, 94(5), 1730-1740 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja00760a052
- [38] MÜLLER, David, Pablo NIETO, Mitsuhiko MIYAZAKI a Otto DOPFER. Effect of alkali ions on optical properties of flavins: vibronic spectra of cryogenic M + lumiflavin complexes (M = Li–Cs). *Faraday Discussions* [online]. 2019, 217, 256-275 [cit. 2021-03-16]. ISSN 1359-6640. Dostupné z: doi:10.1039/C8FD00203G

- [39] YAGI, Kunio, Nobuko OHISHI, Kichisuke NISHIMOTO, Jung CHOI a Pill-Soon SONG. Effect of hydrogen bonding on electronic spectra and reactivity of flavins. *Biochemistry* [online]. 2002, 19(8), 1553-1557 [cit. 2021-03-16]. ISSN 0006-2960. Dostupné z: doi:10.1021/bi00549a003
- [40] MATARANGA-POPA, L., I. TORJE, T. GHOSH, M. LEITL, A. SPÄTH, M. NOVIANTI, R. WEBSTER a B. KÖNIG. Synthesis and electronic properties of π -extended flavins. *Organic & Biomolecular Chemistry* [online]. 2015, 13(40), 10198-10204 [cit. 2021-03-23]. ISSN 1477-0520. Dostupné z: doi:10.1039/C5OB01418B
- [41] RICHTAR, Jan, Patricie HEINRICHOVA, Dogukan APAYDIN et al. Novel Riboflavin-Inspired Conjugated Bio-Organic Semiconductors. *Molecules* [online]. 2018, 23(9) [cit. 2021-03-02]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules23092271
- [42] RICHTAR, Jan, Lucia IVANOVA, Dong WHANG et al. Tunable Properties of Nature-Inspired N,N'-Alkylated Riboflavin Semiconductors. *Molecules* [online]. 2021, 26(1) [cit. 2021-03-08]. ISSN 1420-3049. Dostupné z: doi:10.3390/molecules26010027
- [43] RICHTÁR, Ján. Syntéza a charakterizace nových organických materiálů pro organickou elektroniku. Brno, 2020. Dizertační práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav chemie a technologie ochrany životního prostředí. Vedoucí práce Doc. Ing. Jozef Krajčovič, Ph.D.
- [44] Solvent and Environmental Effects. LAKOWICZ, Joseph R., ed., Joseph LAKOWICZ. Principles of Fluorescence Spectroscopy [online]. Boston, MA: Springer US, 2006, s. 205-235 [cit. 2021-03-23]. ISBN 978-0-387-31278-1. Dostupné z: doi:10.1007/978-0-387-46312-4_6
- [45] INSIŃSKA-RAK, Małgorzata a Marek SIKORSKI. Riboflavin Interactions with Oxygen-A Survey from the Photochemical Perspective. *Chemistry - A European Journal* [online]. 2014, 20(47), 15280-15291 [cit. 2021-03-22]. ISSN 09476539. Dostupné z: doi:10.1002/chem.201403895
- [46] SEIDI DAMYEH, Maral, Ram MEREDDY, Michael NETZEL a Yasmina SULTANBAWA. An insight into curcumin-based photosensitization as a promising and green food preservation technology. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* [online]. 2020, 19(4), 1727-1759 [cit. 2021-03-22]. ISSN 1541-4337. Dostupné z: doi:10.1111/1541-4337.12583
- [47] EWEG, Jan, Franz MÜLLER, Antonie VISSER, Cees VEEGER, Dick BEBELAAR a Joop VOORST. MOLECULAR LUMINESCENCE OF SOME ISOALLOXAZINES IN APOLAR SOLVENTS AT VARIOUS TEMPERATURES. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 1979, 30(4), 463-471 [cit. 2021-03-16]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-1097.1979.tb07164.x
- [48] BOWD, A., P. BYROM, J. HUDSON a J. TURNBULL. EXCITED STATES OF FLAVINE COENZYMES-III. FLUORESCENCE AND PHOSPHORESCENCE EMISSIONS. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 1968, 8(1), 1-10 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-1097.1968.tb05839.x
- [49] GRODOWSKI, M., B. VEYRET a K. WEISS. PHOTOCHEMISTRY OF FLAVINS. II. PHOTOPHYSICAL PROPERTIES OF ALLOXAZINES AND ISOALLOXAZINES. *Photochemistry and Photobiology* [online]. 1977, 26(4), 341-352 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0031-8655. Dostupné z: doi:10.1111/j.1751-1097.1977.tb07495.x
- [50] GRIPPA, Juliana, Andressa DE ZAWADZKI, Alberto GROSSI, Leif SKIBSTED a Daniel CARDOSO. Riboflavin Photosensitized Oxidation of Myoglobin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [online]. 2014, 62(5), 1153-1158 [cit. 2021-03-22]. ISSN 0021-8561. Dostupné z: doi:10.1021/jf405182f

- [51] DEROSA, M. Photosensitized singlet oxygen and its applications. *Coordination Chemistry Reviews* [online]. 2002, 233-234(1), 351-371 [cit. 2021-03-22]. ISSN 00108545. Dostupné z: doi:10.1016/S0010-8545(02)00034-6
- [52] SPIKES, John D. Photosensitization. SMITH, Kendric C., ed., Kendric SMITH. *The Science of Photobiology* [online]. Boston, MA: Springer US, 1989, s. 79-110 [cit. 2021-03-26]. ISBN 978-0-306-43059-6. Dostupné z: doi:10.1007/978-1-4615-8061-4_3
- [53] SCHWEITZER, Claude a Reinhard SCHMIDT. Physical Mechanisms of Generation and Deactivation of Singlet Oxygen. *Chemical Reviews* [online]. 2003, 103(5), 1685-1758 [cit. 2021-03-29]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr010371d
- [54] DANG, Can, Lijuan ZHU, Huimin GUO, Hongyu XIA, Jianzhang ZHAO a Bernhard DICK. Flavin Dibromide as an Efficient Sensitizer for Photooxidation of Sulfides. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* [online]. 2018, 6(11), 15254-15263 [cit. 2021-03-29]. ISSN 2168-0485. Dostupné z: doi:10.1021/acssuschemeng.8b03729
- [55] KRASNOVSKII, A A. REVERSIBLE PHOTOCHEMICAL REDUCTION OF CHLOROPHYLL AND ITS ANALOGUES AND DERIVATIVES. *Russian Chemical Reviews* [online]. 1960, 29(6), 344-357 [cit. 2021-03-29]. ISSN 0036-021X. Dostupné z: doi:10.1070/RC1960v029n06ABEH001236
- [56] FUKUZUMI, Shunichi, Kumiko TANII a Toshio TANAKA. Protonated pteridine and flavin analogues acting as efficient and substrate-selective photocatalysts in the oxidation of benzyl alcohol derivatives by oxygen. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* [online]. 1989, (13) [cit. 2021-03-29]. ISSN 0022-4936. Dostupné z: doi:10.1039/c39890000816
- [57] LECHNER, Robert a Burkhard KÖNIG. Oxidation and Deprotection of Primary Benzylamines by Visible Light Flavin Photocatalysis. *Synthesis* [online]. 2010, 2010(10), 1712-1718 [cit. 2021-03-29]. ISSN 0039-7881. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1218709
- [58] KÖNIG, Burkhard, Susanne KÜMMEL, Eva SVOBODOVÁ a Radek CIBULKA. Flavin photocatalysis. *Physical Sciences Reviews* [online]. 2018, 3(8) [cit. 2021-03-29]. ISSN 2365-659X. Dostupné z: doi:10.1515/psr-2017-0168
- [59] D'SOUZA, Valerian T. Modification of Cyclodextrins for Use as Artificial Enzymes. *Supramolecular Chemistry* [online]. 2003, 15(3), 221-229 [cit. 2021-03-29]. ISSN 1061-0278. Dostupné z: doi:10.1080/1061027031000078220
- [60] NÖLL, Gilbert, Sibylle TRAWÖGER, Madlene VON SANDEN-FLOHE, Bernhard DICK a Martin GRININGER. Blue-Light-Triggered Photorelease of Active Chemicals Captured by the Flavoprotein Dodecin. *ChemBioChem* [online]. 2009, 10(5), 834-837 [cit. 2021-03-29]. ISSN 14394227. Dostupné z: doi:10.1002/cbic.200900014
- [61] WHANG, Dong a Dogukan APAYDIN. Artificial Photosynthesis: Learning from Nature. *ChemPhotoChem* [online]. 2018, 2(3), 148-160 [cit. 2021-03-29]. ISSN 23670932. Dostupné z: doi:10.1002/cptc.201700163
- [62] SARMA, Rupam, Madison SLOAN a Anne-Frances MILLER. Flavin-sensitized electrode system for oxygen evolution using photo-electrocatalysis. *Chemical Communications* [online]. 2016, 52(57), 8834-8837 [cit. 2021-03-29]. ISSN 1359-7345. Dostupné z: doi:10.1039/C6CC01479H
- [63] KOSCO, Jan, Floriana MORUZZI, Benjamin WILLNER a Iain MCCULLOCH. Photocatalysts Based on Organic Semiconductors with Tunable Energy Levels for Solar Fuel Applications. *Advanced Energy Materials* [online]. 2020, 10(39) [cit. 2021-05-08]. ISSN 1614-6832. Dostupné z: doi:10.1002/aenm.202001935

- [64] HOCEK, Michal. Tvorba C-C a C-X vazeb cross-coupling reakcemi katalyzovanými komplexy přechodných kovů. *Chemické listy* [online]. 2003, 97(12), 1145-1150 [cit. 2021-03-02]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2003_12_01.pdf
- [65] MIYAURA, Norio, Kinji YAMADA a Akira SUZUKI. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters* [online]. 1979, 20(36), 3437-3440 [cit. 2021-03-02]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(01)95429-2
- [66] YONEYAMA, Hiroyuki, Akitsu TSUJIMOTO a Hiromasa GOTO. Preparation of Optically Active Pyridine-Based Conducting Polymer Films Using a Liquid Crystal Electrolyte Containing a Cholesterol Derivative. *Macromolecules* [online]. 2007, 40(15), 5279-5283 [cit. 2021-05-19]. ISSN 0024-9297. Dostupné z: doi:10.1021/ma070247h
- [67] HEMGESBERG, Maximilian, Dominik OHLMANN, Yvonne SCHMITT et al. Simple Access to Sol-Gel Precursors Bearing Fluorescent Aromatic Core Units. *European Journal of Organic Chemistry* [online]. 2012, 2012(11), 2142-2151 [cit. 2021-05-19]. ISSN 1434193X. Dostupné z: doi:10.1002/ejoc.201200076
- [68] GRÜBEL, Matthias, Simon MEISTER, Ulrich SCHULZE, Konstantinos RAFTOPOULOS, Franziska BAUMER, Christine PAPADAKIS, Tom NILGES a Bernhard RIEGER. Synthesis of Diisocyanate-Containing Thiophenes and Their Use in PDMS-Based Segmented Polymers. *Macromolecular Chemistry and Physics* [online]. 2016, 217(1), 59-71 [cit. 2021-05-19]. ISSN 10221352. Dostupné z: doi:10.1002/macp.201500289
- [69] LIGHTOWLER, Stephen a Michael HIRD. Monodisperse Aromatic Oligomers of Defined Structure and Large Size through Selective and Sequential Suzuki Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Chemistry of Materials* [online]. 2005, 17(22), 5538-5549 [cit. 2021-05-19]. ISSN 0897-4756. Dostupné z: doi:10.1021/cm0512068
- [70] MAEGAWA, Tomohiro, Yoshiaki KITAMURA, Satoko SAKO et al. Heterogeneous Pd/C-Catalyzed Ligand-Free, Room-Temperature Suzuki–Miyaura Coupling Reactions in Aqueous Media. *Chemistry - A European Journal* [online]. 2007, 13(20), 5937-5943 [cit. 2021-03-02]. ISSN 09476539. Dostupné z: doi:10.1002/chem.200601795
- [71] WAHEED, Mohammed a Naseem AHMED. Coumarin based novel ligands in the Suzuki–Miyaura and Mizoroki–Heck cross-couplings under aqueous medium. *Tetrahedron Letters* [online]. 2016, 57(33), 3785-3789 [cit. 2021-03-02]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/j.tetlet.2016.07.028
- [72] MIYAURA, Norio. a Akira. SUZUKI. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews* [online]. 1995, 95(7), 2457-2483 [cit. 2021-03-04]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr00039a007
- [73] SONOGASHIRA, Kenkichi, Yasuo TOHDA a Nobue HAGIHARA. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters* [online]. 1975, 16(50), 4467-4470 [cit. 2021-03-06]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(00)91094-3
- [74] GAZVODA, Martin, Miha VIRANT, Balazs PINTER a Janez KOŠMRLJ. Mechanism of copper-free Sonogashira reaction operates through palladium-palladium transmetalation. *Nature Communications* [online]. 2018, 9(1) [cit. 2021-03-06]. ISSN 2041-1723. Dostupné z: doi:10.1038/s41467-018-07081-5
- [75] EVANO, Gwilherm, Nicolas BLANCHARD a Mathieu TOUMI. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. *Chemical Reviews* [online]. 2008, 108(8), 3054-3131 [cit. 2021-03-06]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr8002505

- [76] CHINCHILLA, Rafael a Carmen NÁJERA. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry †. *Chemical Reviews* [online]. 2007, 107(3), 874-922 [cit. 2021-03-06]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr050992x
- [77] CHINCHILLA, Rafael a Carmen NÁJERA. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chemical Society Reviews* [online]. 2011, 40(10) [cit. 2021-03-06]. ISSN 0306-0012. Dostupné z: doi:10.1039/c1cs15071e
- [78] NAHM, Steven a Steven WEINREB. N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Letters* [online]. 1981, 22(39), 3815-3818 [cit. 2021-03-06]. ISSN 00404039. Dostupné z: doi:10.1016/S0040-4039(01)91316-4
- [79] SIBI, Mukund, Mali MARVIN a Rajiv SHARMA. α -Keto Amides and 1,2-Diketones from N,N'-Dimethoxy-N,N'-dimethylethanedi- amide. A Synthetic and Mechanistic Investigation. *The Journal of Organic Chemistry* [online]. 1995, 60(16), 5016-5023 [cit. 2021-03-06]. ISSN 0022-3263. Dostupné z: doi:10.1021/jo00121a021
- [80] LAPWORTH, Arthur. XCVI.—Reactions involving the addition of hydrogen cyanide to carbon compounds. *J. Chem. Soc., Trans* [online]. 1903, 83(0), 995-1005 [cit. 2021-05-14]. ISSN 0368-1645. Dostupné z: doi:10.1039/CT9038300995
- [81] BRESLOW, Ronald. On the Mechanism of Thiamine Action. IV. 1 Evidence from Studies on Model Systems. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 1958, 80(14), 3719-3726 [cit. 2021-05-14]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja01547a064
- [82] ENDERS, Dieter, Oliver NIEMEIER a Alexander HENSELER. Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes. *Chemical Reviews* [online]. 2007, 107(12), 5606-5655 [cit. 2021-05-14]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr068372z
- [83] BRIŠ, Anamarija, Mateja ĐUD a Davor MARGETIĆ. Mechanochemical N -alkylation of imides. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* [online]. 2017, 13, 1745-1752 [cit. 2021-05-21]. ISSN 1860-5397. Dostupné z: doi:10.3762/bjoc.13.169
- [84] SAKAI, Takuya, Takuma KUMOI, Tatsuro ISHIKAWA, Takahiro NITTA a Hiroki IIDA. Comparison of riboflavin-derived flavinium salts applied to catalytic H₂O₂ oxidations. *Organic & Biomolecular Chemistry* [online]. 2018, 16(21), 3999-4007 [cit. 2021-05-21]. ISSN 1477-0520. Dostupné z: doi:10.1039/C8OB00856F
- [85] MORZYCKI, J a Z LOTOWSKI. N-Alkylation of 17-azasteroids. *Steroids* [online]. 1994, 59(1), 30-33 [cit. 2021-05-21]. ISSN 0039128X. Dostupné z: doi:10.1016/0039-128X(94)90042-6
- [86] RABIE, Ramy, Mohamed HAMMOUDA a Khaled ELATTAR. Cesium carbonate as a mediated inorganic base in some organic transformations. *Research on Chemical Intermediates* [online]. 2017, 43(4), 1979-2015 [cit. 2021-05-21]. ISSN 0922-6168. Dostupné z: doi:10.1007/s11164-016-2744-z
- [87] NIVSARKAR, Manisha a M.P. KAUSHIK. N-alkylation reaction of highly strained bicyclic β -lactam using silica supported cesium carbonate. *Catalysis Communications* [online]. 2005, 6(5), 367-370 [cit. 2021-05-21]. ISSN 15667367. Dostupné z: doi:10.1016/j.catcom.2005.02.012
- [88] Thiophene-2-boronic acid pinacol ester. Merck KGaA [online]. Darmstadt, Germany, 2021 [cit. 2021-05-08]. Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/754722?lang=en®ion=CZ>
- [89] HOTTA, S. Synthesis of thiophene/phenylene co-oligomers. III . thienyl-capped oligophenylenes. *Journal of Heterocyclic Chemistry* [online]. 2001, 38(4), 923-927 [cit. 2021-05-25]. ISSN 0022152X. Dostupné z: doi:10.1002/jhet.5570380417
- [90] GUERCIO, Giuseppe, Sergio BACCHI, Michael GOODYEAR, Antonella CARANGIO, Francesco TINAZZI a Stefano CURTI. Synthesis of the NK1 Receptor Antagonist GW597599.

- Part 1: Development of a Scalable Route to a Key Chirally Pure Arylpiperazine. *Organic Process Research & Development* [online]. 2008, **12**(6), 1188-1194 [cit. 2021-05-19]. ISSN 1083-6160. Dostupné z: doi:10.1021/op800146d
- [91] SCHMIDT, J., J. CHOI, A. LIU, M. SLUSARCZYK a G. FU. A general, modular method for the catalytic asymmetric synthesis of alkylboronate esters. *Science* [online]. 2016, 354(6317), 1265-1269 [cit. 2021-05-08]. ISSN 0036-8075. Dostupné z: doi:10.1126/science.aai8611
- [92] LIU, Minglun, Xiaojie GONG, Chaoyue ZHENG a Deqing GAO. Development of Pyrene Derivatives as Promising n-Type Semiconductors: Synthesis, Structural and Spectral Properties. *Asian Journal of Organic Chemistry* [online]. 2017, 6(12), 1903-1913 [cit. 2021-05-07]. ISSN 21935807. Dostupné z: doi:10.1002/ajoc.201700441
- [93] TOLMAN, Chadwick A. Steric effects of phosphorus ligands in organometallic chemistry and homogeneous catalysis. *Chemical Reviews* [online]. 1977, 77(3), 313-348 [cit. 2021-05-08]. ISSN 0009-2665. Dostupné z: doi:10.1021/cr60307a002
- [94] LIU, Qian, Cheuk-Lam HO, Yih LO, Hua LI a Wai-Yeung WONG. Narrow Bandgap Platinum(II)-Containing Polyyenes with Diketopyrrolopyrrole and Isoindigo Spacers. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials* [online]. 2015, 25(1), 159-168 [cit. 2021-05-10]. ISSN 1574-1443. Dostupné z: doi:10.1007/s10904-014-0120-2
- [95] KIM, Sanghee, Bogyong KIM a Jinkyung IN. Facile Deprotection of Bulky (Trialkylsilyl)acetylenes with Silver Fluoride. *Synthesis* [online]. 2009, 2009(12), 1963-1968 [cit. 2021-05-12]. ISSN 0039-7881. Dostupné z: doi:10.1055/s-0029-1216788
- [96] HUANG, Wei, Haoyun ZHU, Yuli HUANG, Junwei YANG a Weizhi WANG. Controllable synthesis of conjugated thio-phenylethyne-based compounds with different chain lengths. *RSC Advances* [online]. 2016, 6(46), 40343-40353 [cit. 2021-05-14]. ISSN 2046-2069. Dostupné z: doi:10.1039/C6RA05709H
- [97] METH-COHN, Otto a Stephen STANFORTH. The Vilsmeier–Haack Reaction. *Comprehensive Organic Synthesis* [online]. Elsevier, 1991, s. 777-794 [cit. 2021-05-15]. ISBN 9780080523491. Dostupné z: doi:10.1016/B978-0-08-052349-1.00049-4
- [98] CHEN, Shanshan, Sang LEE, Jianqiu XU et al. Ultrafast Channel II process induced by a 3-D texture with enhanced acceptor order ranges for high-performance non-fullerene polymer solar cells. *Energy & Environmental Science* [online]. 2018, 11(9), 2569-2580 [cit. 2021-05-15]. ISSN 1754-5692. Dostupné z: doi:10.1039/C8EE01546E
- [99] HACHISU, Yoshifumi, Jeffrey BODE a Keisuke SUZUKI. Catalytic Intramolecular Crossed Aldehyde–Ketone Benzoin Reactions: A Novel Synthesis of Functionalized Preetraquinones. *Journal of the American Chemical Society* [online]. 2003, 125(28), 8432-8433 [cit. 2021-05-14]. ISSN 0002-7863. Dostupné z: doi:10.1021/ja035308f
- [100] IVANOVÁ, Lucia. Pevnofázová fluorescencia N,N'-alkylovaných flavínových derivátov (excitačná vlnová dĺžka - 365 nm) [fotografia]. 17-09-2019. Linz, Rakúsko: Johannes Kepler University, 2019.
- [101] KRAJČOVIČ, Jozef, Alexander KOVALENKO, Patricie HEINRICHOVÁ, Martin VALA a Martin WEITER. Adamantyl side groups boosting the efficiency and thermal stability of organic solid-state fluorescent dyes. *Journal of Luminescence* [online]. 2016, 175, 94-99 [cit. 2021-05-15]. ISSN 00222313. Dostupné z: doi:10.1016/j.jlumin.2016.02.019
- [102] TROST, Barry M. Atom Economy—A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way. *Angewandte Chemie International Edition in English* [online]. 1995, 34(3), 259-281 [cit. 2021-05-15]. ISSN 0570-0833. Dostupné z: doi:10.1002/anie.199502591
- [103] IVANOVÁ, Lucia. Farba nových N,N'-alkylovaných flavínových derivátov [fotografia]. 17-05-2021. Brno, Česká republika: Fakulta Chemická, Vysoké učení technické, 2021.

- [104] BEER, August. Grundriss des Photometrischen Calculs. Braunschweig: Vieweg, 1854.
- [105] SWINEHART, D. F. The Beer-Lambert Law. Journal of Chemical Education [online]. 1962, 39(7) [cit. 2021-05-12]. ISSN 0021-9584. Dostupné z: doi:10.1021/ed039p333
- [106] IVANOVÁ, Lucia. Roztoky N,N'-alkylovaných flavínových derivátov o koncentrácii 15 mg/ml a ich emisia roztokov pri excitačnej vlnovej dĺžke 365 nm [fotografia]. 17-05-2021. Brno, Česká Republika: Fakulta Chemická, Vysoké učení technické, 2021.

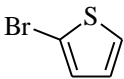
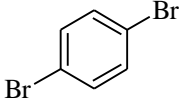
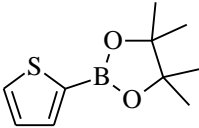
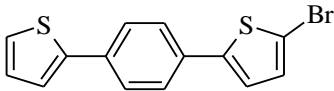
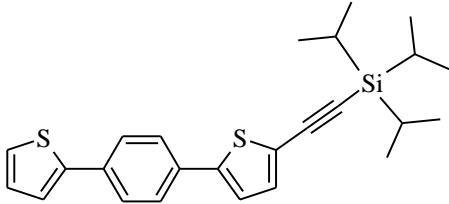
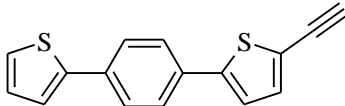
7 ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A SYMBOLOV

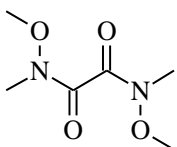
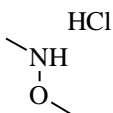
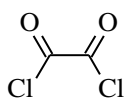
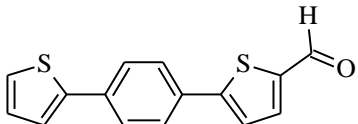
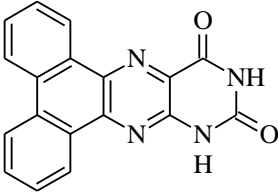
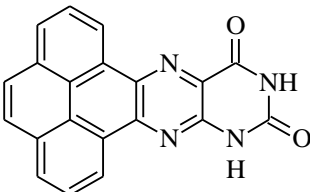
skratka/symbol	význam
ε	molárny absorpčný koeficient [$\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]
$^1\text{FL}^*$	flavín v singletovom stave
$^1\tau$	doba života singletového stavu [s]
$^3\text{FL}^*$	flavín v tripletovom stave
$^3\text{O}_2$	kyslík v tripletovom stave
$^3\tau$	doba života tripletového stavu [s]
AdEt	2-(adamantán-1-yl)etylová skupina
AdEtBr	1-(2-brómetyl)adamantán
ATP	adenozíntrifosfát
Bu	butylová skupina
BuBr	1-brómbután
DFT	teória funkcionálu hustoty (<i>density functional theory</i>)
DMF	N,N-dimetylformamid
DMSO	dimethylsulfoxid
DNA	deoxyribonukleová kyselina (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
E^0	štandardný elektródový potenciál vzhľadom na normálnu vodíkovú elektródu [V]
FAD	flavínadenín dinukleotid
$\text{FL}^{\bullet-}$	radikálkatión flavínu
FMN	flavínmononukleotid
GC-MS	plynová chromatografia s hmotnostným spektrometrom (<i>gas chromatography-mass spectrometry</i>)
HOMO	najvyšší obsadený molekulový orbitál (<i>highest occupied molecular orbital</i>)
HMBC	heteronukleárna viac-väzbová korelácia (<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>)
IF	citačný index (<i>impact factor</i>)
iPrOBPin	2-izopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolán
ISC	medzisystémový prechod (<i>intersystem crossing</i>)
LUMO	najnižší neobsadený molekulový orbitál (<i>lowest unoccupied molecular orbital</i>)
MTBE	metyl- <i>tert</i> -butyléter
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllítium
NHE	normálna vodíková elektróda (<i>normal hydrogen electrode</i>)
NMR	nukleárna magnetická rezonančná spektroskopia
$\text{O}_2^{\bullet-}$	superoxid
PS	fotosenzitizér
Rf	retenčný faktor

RFB	redoxná prietoková batéria (<i>redox flow battery</i>)
S	substrát
$S^{\bullet+}$	radikálkatión substrátu
S_1	prvý singletový stav
$S_{n>1}$	vyššie singletové stavy
T_1	prvý tripletový stav
TEA	trietylamin
TEG	trietylenglykolmonometyléterová skupina
TGA	termogravimetrická analýza
THF	tetrahydrofurán
TIPS	triizopropylsilyl
TIPSa	(triizopropylsilyl)acetylén
TLC	chromatografia na tenkej vrstve (<i>thin-layer chromatography</i>)
TMS	trimetylsilán
$T_{n>1}$	vyššie tripletové stavy
UV	ultrafialové žiarenie
VIS	viditeľné žiarenie
λ	vlnová dĺžka [nm]
$\lambda_{abs/max}$	absorpčné maximum [nm]
$\lambda_{em/max}$	emisné maximum [nm]
$\lambda_{f/max}$	maximum fluorescencie [nm]
$\lambda_{p/max}$	maximum fosforescencie [nm]
τ	doba života excitovaného stavu [s]
ϕ_f	kvantový výťažok fosforescencie [–]
ϕ_{ISC}	kvantový výťažok medzisystémovej konverzie [–]
ϕ_p	kvantový výťažok fluorescencie [–]

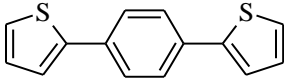
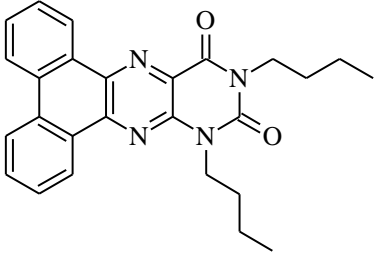
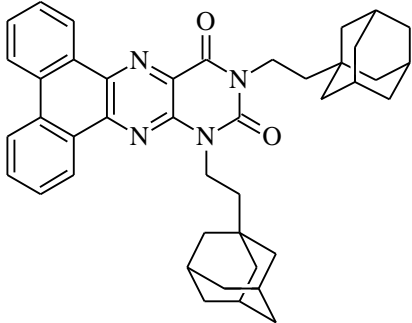
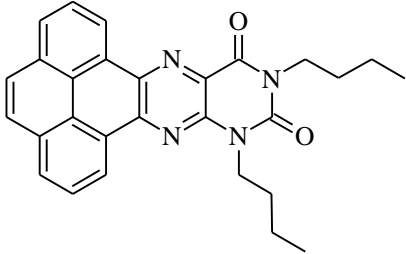
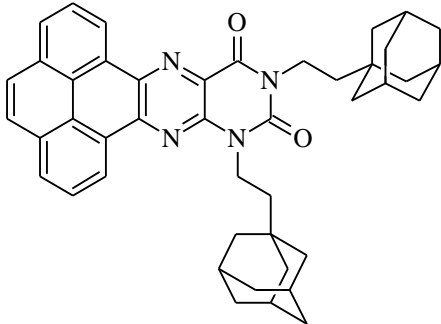
8 PRÍLOHY

8.1 Zoznam východiskových látok a syntetizovaných intermediátov

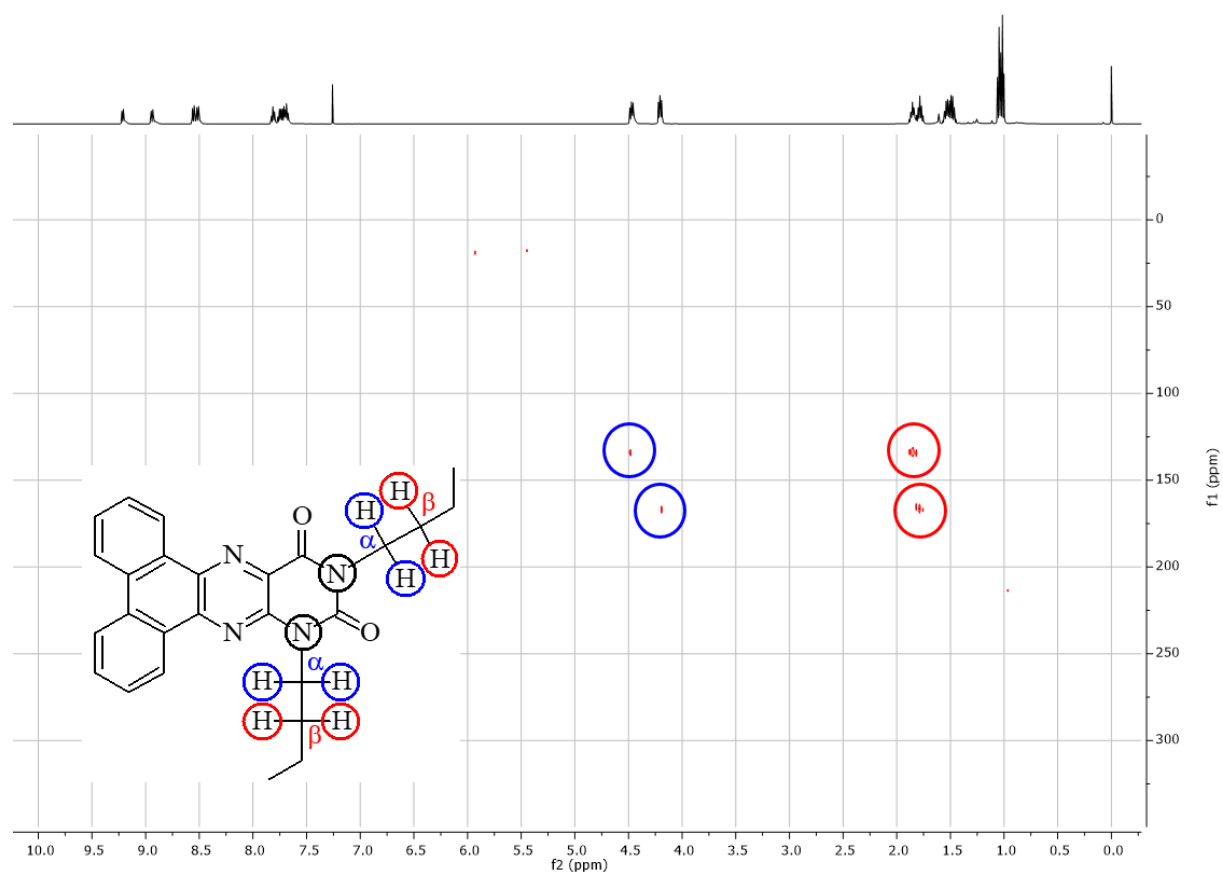
popis	štruktúra
<p>Molekula 4 2-brómtiofén</p> <p>Molekulový vzorec: C_4H_3BrS Molekulová hmotnosť: 163,04 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 1003-09-4</p>	
<p>Molekula 5 1,4-dibrómbenzén</p> <p>Molekulový vzorec: $C_6H_4Br_2$ Molekulová hmotnosť: 235,9 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 106-37-6</p>	
<p>Molekula 6 tiofénpinakolboronát</p> <p>Molekulový vzorec: $C_{10}H_{15}BO_2S$ Molekulová hmotnosť: 210,10 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 193978-23-3</p>	
<p>Molekula 7 2-bromo-5-[4-(tiofén-2-yl)fenyl]tiofén</p> <p>Molekulový vzorec: $C_{14}H_9BrS_2$ Molekulová hmotnosť: 321,26 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 2422061-62-7</p>	
<p>Molekula 8 2-(triizopropylsilyletynyl)- 5-[4-(tiofén-2-yl)fenyl]tiofén</p> <p>Molekulový vzorec: $C_{25}H_{30}S_2Si$ Molekulová hmotnosť: 422,72 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: ---</p>	
<p>Molekula 9 2-etynyl-5-[4-(tiofén-2-yl)fenyl]tiofén</p> <p>Molekulový vzorec: $C_{16}H_{10}S_2$ Molekulová hmotnosť: 266,38 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: ---</p>	

<p>Molekula 11 N,N'-dimetoxo-N,N'-dimetyletándiamid</p> <p>Molekulový vzorec: C₆H₁₂N₂O₄ Molekulová hmotnosť: 176,17 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 106675-70-1</p>	
<p>Molekula 12 N,O-dimetylhydroxylamín hydrochlorid</p> <p>Molekulový vzorec: C₂H₈ClNO Molekulová hmotnosť: 97,54 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 6638-79-5</p>	
<p>Molekula 13 oxalylchlorid</p> <p>Molekulový vzorec: C₂Cl₂O₂ Molekulová hmotnosť: 126,93 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 79-37-8</p>	
<p>Molekula 15 5-[4-(thiofén-2-yl)fenyl]thiofén-2-karbaldehyd</p> <p>Molekulový vzorec: C₁₅H₁₀OS₂ Molekulová hmotnosť: 270,37 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 23354-87-2</p>	
<p>Molekula 21 fenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10<i>H</i>,12<i>H</i>)-dión</p> <p>Molekulový vzorec: C₁₈H₁₀N₄O₂ Molekulová hmotnosť: 314,30 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 5768-84-3</p>	
<p>Molekula 22 pyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10<i>H</i>,12<i>H</i>)-dión</p> <p>Molekulový vzorec: C₂₀H₁₀N₄O₂ Molekulová hmotnosť: 338,32 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 2251856-77-4</p>	

8.2 Zoznam pripravených cieľových molekúl

popis	štruktúra
<p>Molekula 3 2,2'-(1,4-fenylén)dithiofén</p> <p>Molekulový vzorec: C₁₄H₁₀S₂ Molekulová hmotnosť: 242,36 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: 23354-94-1</p>	
<p>Molekula 17 10,12-dibutylfenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10<i>H</i>,12<i>H</i>)-dión</p> <p>Molekulový vzorec: C₂₆H₂₆N₄O₂ Molekulová hmotnosť: 426,51 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: ---</p>	
<p>Molekula 18 10,12-bis[2-(adamantán-1-yl)etyl]fenantro[9,10-g]pteridín-11,13(10<i>H</i>,12<i>H</i>)-dión</p> <p>Molekulový vzorec: C₄₂H₄₆N₄O₂ Molekulová hmotnosť: 638,84 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: ---</p>	
<p>Molekula 19 10,12-dibutylpyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10<i>H</i>,12<i>H</i>)-dión</p> <p>Molekulový vzorec: C₂₈H₂₆N₄O₂ Molekulová hmotnosť: 450,53 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: ---</p>	
<p>Molekula 20 10,12-bis[2-(adamantan-1-yl)etyl]pyreno[4,5-g]pteridín-11,13(10<i>H</i>,12<i>H</i>)-dión</p> <p>Molekulový vzorec: C₄₄H₄₆N₄O₂ Molekulová hmotnosť: 662,86 g·mol⁻¹ Registračné číslo CAS: ---</p>	

8.3 NMR spektrá



Obr. 41 ^1H - ^{15}N HMBC spektrum látky 17